UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
DIPARTIMENTO DI DIRITTO, ECONOMIA E CULTURE
DOTTORATO DI RICERCA IN DIRITTO E SCIENZE UMANE
CICLO XXXVII

TESI DI DOTTORATO IN DIRITTO PRIVATO COMPARATO

INNOVATIVITÀ E SOSTENIBILITÀ DELLA RICERCA E DELLO SVILUPPO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE RARE: UN'ANALISI COMPARATA

Coordinatori scientifici:
Chiar.ma Prof.ssa Barbara Pozzo
Chiar.mo Prof. Vincenzo Salvatore

Progetto di ricerca di:
Giuseppe Ragucci

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

INDICE

CAPITOLO I

Metodologia e sostenibilità

1. Scopo e ambito della ricerca 7
1.1. Premesse 7
1.2. Anticipazioni sulla disciplina europea e sulla dialettica con i sistemi sanitari nazionali 11
2. Metodologia 16
2.1. La comparazione con il sistema statunitense 16
2.2. Il superamento della dicotomia diritto pubblico-diritto privato 19
2.3. Il metodo funzionalista tramite il prisma della sostenibilità 26
3. La Sostenibilità 29
3.1. La sostenibilità ambientale 34
3.2. La sostenibilità economica 36
3.3. La sostenibilità etica 40

CAPITOLO II

Introduzione al diritto del farmaco

1. Il Farmaco 42
1.1. Il rapporto con l'ignoto 42
1.2. Alcune peculiarità del mercato farmaceutico 46
1.2.1. Costi di imitazione e controllo centralizzato 46
1.2.2. Le procedure per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio 47
1.2.3. La procedura autorizzativa per i farmaci per il trattamento delle malattie rare 49
1.2.4. La procedura centralizzata 50
1.2.5. I farmaci orfani: frontiera della ricerca scientifica 52
2. Le fonti 54
2.1. Il Regolamento (CE) n. 141/2000 e le previsioni che regolano la commercializzazione dei farmaci orfani 54
2.2. Le competenze dell'Unione europea in materia sanitaria 55
3. Il lessico del diritto farmaceutico 58
4. La tutela degli *originator* 60
4.1. La dialettica tra *originator* e genericisti: la condotta dei consumatori 60
4.2. La tutela brevettuale 62
4.3. La tutela regolatoria 69

5. Il diritto farmaceutico statunitense....72
5.1. Premesse....72
5.2. Le fonti....73
5.3. La *Food and Drug Administration* e la procedura autorizzativa....76
6. Il prezzo dei medicinali....83
6.1. La disciplina europea: una panoramica....83
6.2. Alcune considerazioni sulla disciplina italiana in materia di definizione del prezzo e rimborso dei medicinali....86
6.3. La disciplina statunitense....88
6.3.1. *Medicare*....91
6.3.2. *Medicaid*....92

CAPITOLO III

I farmaci orfani

1. Definizione....94
2. Contesto storico – *long road to regulation*....97
2.1. Premesse....97
2.2. Dal Talidomide…....98
2.3. … al Kefauver-Harris *amendment*....100
2.4. L'Orphan drug Act....103
3. Il contenuto dell'*Orphan Drug Act*....105
3.1. Preamboli, definizioni e requisiti: prime considerazioni....105
3.2. Il "*salami slicing*" e il caso Epogen....108
3.3. La disciplina di favore....112
3.3.1. Gli incentivi....112
3.3.2. L'esclusiva di mercato....113
4. La disciplina europea....114
4.1. I criteri per la designazione....114
4.2. I criteri alternativi: l'articolo 3(1)(a)....115
4.3. Altri requisiti: l'articolo 3(1)(b)....119
4.4. Gli incentivi....121
5. Primi rilievi in materia di legal transplant....123

CAPITOLO IV

Il regime dei prezzi dei medicinali

1. Uno scenario preoccupante....126
2. I prezzi dei medicinali negli Stati Uniti....130

2.1. La definizione di un problema 130
2.2. Alcune considerazioni: l'ODA e la trasparenza dei costi di ricerca e sviluppo 136
2.3. La mancata regolazione del prezzo dei medicinali: una discussione in essere 139
2.4. Proposte alternative 140
2.4.1. *External Reference Pricing* 140
2.4.2. Negoziazione centralizzata 142
2.4.3. Altre proposte 143
2.5. Perché i pazienti non possono fare affidamento sulla disciplina antitrust statunitense 146
2.5.1. Il principio della libera concorrenza e il potere dell'amministrazione pubblica 146
2.5.2. L'assenza di una definizione di prezzo eccessivo 148
2.5.3. Approccio federale e statale 152
3. I prezzi dei medicinali in Europa 154
3.1. L'articolo 102, para. 1, lett. a) del TFUE 154
3.2. Il caso Aspen 158
4. Uno sguardo all'Italia 161
4.1. Prime considerazioni 161
4.2. I tetti di spesa farmaceutica e ospedaliera 164

CAPITOLO V

La riforma della legislazione farmaceutica

1. Un panorama in costante evoluzione 167
2. Gli obbiettivi della riforma 169
3. La ricerca e l'innovazione 172
4. *Unmet medical need* e *Regulatory data protection* 174
5. I farmaci orfani 177
6. Lo stato dell'arte 179
7. Considerazioni conclusive sulla proposta di riforma della legislazione del farmaco 180

CONCLUSIONI ……...182

BIBLIOGRAFIA 188

CAPITOLO I

METODOLOGIA E SOSTENIBILITÀ

SOMMARIO: 1. Scopo e ambito della ricerca. – 1.1. Premesse. – 1.2. Anticipazioni sulla disciplina europea e sulla dialettica con i sistemi sanitari nazionali. – 2. Metodologia. – 2.1. La comparazione con il sistema statunitense. – 2.2. Il superamento della dicotomia diritto pubblico-diritto privato. – 2.3. Il metodo funzionalista tramite il prisma della sostenibilità. – 3. La sostenibilità. – 3.1. La sostenibilità ambientale. – 3.2. La sostenibilità economica. – 3.3. La sostenibilità etica.

1. SCOPO E AMBITO DELLA RICERCA

1.1. PREMESSE

Sono definiti "farmaci orfani" i medicinali intesi al trattamento delle malattie rare, ossia di quelle patologie che, in un determinato territorio, presentano una bassa prevalenza nella popolazione.

Il novero delle malattie rare è ampio e tra esse figurano: l'osteogenesi imperfetta, altrimenti conosciuta come la malattia delle "ossa fragili" o delle "ossa di vetro", patologia genetica caratterizzata da un'alterazione del tessuto connettivo che causa una riduzione della resistenza delle ossa; la sclerosi laterale amiotrofica, meglio conosciuta con l'acronimo "SLA", una patologia neurodegenerativa che cagiona la paralisi dei muscoli volontari; l'emofilia e un vasto novero di tumori[(1)].

La maggior parte delle malattie rare non è conosciuta al pubblico in ragione della bassa diffusione, mentre quelle conosciute lo sono grazie alle campagne di sensibilizzazione promosse dalle associazioni di pazienti, fondazioni o da enti governativi[(2)]. Tali campagne sono solitamente caratterizzate dalla richiesta di contributi economici (nella forma di donazioni o di destinazione di una quota dell'imposta sul reddito delle persone fisiche)[(3)] finalizzati a sostenere le iniziative che

[(1)] Un elenco delle malattie rare è disponibile *online* sul sito, gestito dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità: www.malattierare.gov.it. Stando ai dati più recenti raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità, le malattie rare riconosciute in Italia sarebbero circa ottomila (Malattie rare - ISS).

[(2)] In Italia merita una menzione d'onore la fondazione UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare), e la fondazione Telethon (Ricerca Malattie Genetiche Rare: Donazioni Online | Telethon), quest'ultima nota per le campagne televisive per la raccolta di fondi destinati alla ricerca nel campo delle malattie genetiche rare.

[(3)] In Italia, l'istituto adottato è solitamente quello del cinque per mille, mediante il quale il contribuente può destinare parte di quanto dovuto a titolo di IRPEF a enti no profit che siano iscritti presso l'elenco dei beneficiari tenuto dall'Agenzie delle Entrate.

coinvolgono i pazienti affetti da tali patologie o la ricerca nel campo medico-scientifico per l'individuazione di cure o di terapie alternative rispetto a quelle esistenti. Nella maggior parte dei casi, le malattie rare risultano essere debilitanti e presentano un elevato tasso di mortalità. Pertanto, i farmaci orfani sono spesso definiti come medicinali "salvavita", poiché rappresentano nella maggior parte dei casi, l'unica terapia disponibile o contribuiscono all'estensione della speranza di vita dei pazienti[(4)].

Nel prosieguo si desidera svolgere alcune considerazioni sui profili giuridici che concernono il ciclo di vita e produttivo dei farmaci orfani: dalla loro ideazione, nella fase di ricerca e sviluppo (fase conosciuta con l'acronimo R&D, ovverossia "*research and development*") sino alla loro commercializzazione e somministrazione.

Tuttavia, affrontare l'argomento dei farmaci orfani significa confrontarsi con un contesto complesso e denso di implicazioni etiche e sociali. In ultima analisi le norme, le *policy* e le linee di indirizzo, oltre alle valutazioni che qui si desidera proporre, hanno quali destinatari ultimi i soggetti che sono, a differente titolo, coinvolti nella *supply chain* dei farmaci orfani: ossia, non solo i laboratori di ricerca e le aziende farmaceutiche, ma anche e soprattutto i pazienti affetti da malattie rare che, anche solo potenzialmente, possano accedere a tali terapie.

I pazienti sono dunque la costante di tutte le questioni che si possano affrontare in materia di farmaci orfani; eppure, parlarne significa anche analizzare questioni lontane dai profili etici e sociali che ci si potrebbe immaginare da queste premesse. Una di queste, che definiremo come un'altra costante, parallela alla prima, è la logica del profitto.

Se vi è infatti un elemento comune a tutti i farmaci orfani, indifferentemente dal territorio in cui sono commercializzati, questo è il loro costo.

Il costo di acquisto dei medicinali orfani è infatti elevato sia se comparato rispetto al costo dei medicinali ordinari (ossia dei medicinali che non rientrano nella categoria di "orfani") sia se confrontato con la capacità di acquisto dei pazienti[(5)].

[(4)] Si avrà modo di constatare come non tutti i farmaci orfani offrano terapie salvavita (ivi intendendosi non i medicinali che offrono una cura, anche momentanea, in una condizione emergenziale, ma piuttosto quelli rappresentativi dell'ultima linea terapeutica disponibile). Pertanto non sarebbe corretto, anche ai fini della presente analisi, assumere che al farmaco orfano equivalga la terapia salvavita. Si pensi, a tal proposito, che anche il Botox® è un farmaco orfano.

[(5)] Si vedano, tra i vari, i contributi di: P. ZELEWSKI et al., *Comparison of US and EU Prices for Orphan Drugs in the Perspective of the Considered US Orphan Drugs Act Modifications and Discussed*

Basti considerare che nel 2022, in Italia, dove vige un sistema sanitario nazionale ad impronta prevalentemente pubblica, si è stimata una spesa totale dei farmaci orfani pari a 1,98 miliardi di euro (ossia circa il 6% della spesa farmaceutica)[(6)]; mentre negli Stati Uniti, dove contrariamente a quanto accade in Italia il sistema sanitario, fatta la tara delle distinzioni applicabili rispetto alle discipline dei singoli stati federati, è a impronta prevalentemente privatistica – e pertanto non possono essere applicati i medesimi dati e criteri inerenti all'allocazione delle risorse per la spesa sanitaria – alcuni farmaci sono arrivati a costare sino a settantamila dollari al mese[(7)].

Il mercato dei farmaci orfani è dunque florido (per le aziende farmaceutiche). Un recente studio ha registrato come nell'anno 2019 le vendite registrate a livello globale di farmaci orfani siano state stimate in 136 miliardi di dollari, una somma pari al 16% del mercato farmaceutico mondiale[(8)].

Le ragioni che spiegherebbero prezzi tanto elevati sono molte, e tra loro connesse in un rapporto di concausa: i farmaci orfani sono medicinali utilizzati in contesti dove non esistono terapie alternative[(9)], sono prodotti innovativi e, in quanto tali, il loro sviluppo e la loro produzione richiedono l'impiego di risorse finanziarie ingenti.

L'elevato costo di sviluppo e di produzione si ripercuote sul valore del prezzo finale del prodotto; valore che deve essere tale da poter generare un profitto sufficiente a rientrare dai costi di investimento.

Non solo, tale dinamica di mercato, che sarebbe applicabile a qualsiasi tipologia di prodotto (anche non medicinale), è gravata dal fatto che i potenziali consumatori e destinatari della terapia sono, per definizione, un numero ridotto. Così il costo e le spese di sviluppo dei farmaci orfani varia pure in ragione del *genus* di patologia che si intende trattare (le più frequenti sono le patologie di matrice genetica e tumorale).

Price-Regulation Mechanisms Adjustments in US and European Union, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022; M. F. DRUMMOND, et al., *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*, in *International journal of technology assessment in health care*, 2007, p.:36-42; B. J. CRUMP et al., *Transferring the costs of expensive treatments from secondary to primary care*, in *BMJ*, 1995, p.: 509 e ss.

(6) Si rinvia al VII Rapporto Annuale Ossfor, *Malattie rare e farmaci orfani, verso una nuova governance*, 2022.

(7) È il caso, ad esempio, del Myalept®, medicinale che tratta le carenze di leptina nelle persone affette da lipodistrofia e che nel 2020 aveva un costo pari a 71.306 dollari al mese. Si consideri l'intervento a riguardo di E. SAGONOWSKY, *The 20 Most Expensive Pharmacy Drugs in the US. in 2020, from Fallen Blockbusters to New Orphan Meds*, in *Fierce Pharma*, 2020.

(8) Lo stesso studio ha previsto una crescita di tali numeri di circa il 12% nei prossimi 5 anni. Si veda M. F. DRUMMOND, et al., *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*, op. cit.

(9) Ossia altri medicinali intesi al trattamento della medesima condizione o patologia.

Ciascuna di tali patologie, infatti, è difficilmente diagnosticabile e ciò rende la raccolta di dati univoci successivi alla diagnosi che possano essere apprezzati nell'ottica di definizione di valori medi di costo, difficilmente praticabile[(10)].

In termini più approfonditi, i dati raccolti durante la fase di ricerca e sviluppo delle malattie rare vengono estratti dalle informazioni ottenute al momento della diagnosi. Molte di queste malattie hanno un decorso rapido che ne ostacola l'identificazione immediata. Di conseguenza, dato il coefficiente di difficoltà nella diagnosi, la quale richiede strutture sanitarie dotate delle tecnologie adeguate all'identificazione delle malattie rare, i dati raccolti su queste malattie sono di inestimabile valore. Ossia tali dati rappresentano una variabile che rende impossibile stimare con precisione i valori impiegati e i costi sostenuti durante le fasi di ricerca e sviluppo. Elemento, quest'ultimo, che contribuisce, anch'esso, alla definizione del prezzo finale del prodotto[(11)].

Ciononostante, un dato può considerarsi certo[(12)]: in assenza di interventi esogeni che alterino le ordinarie dinamiche del mercato (ossia in assenza di incentivi alla produzione e alla commercializzazione), il profitto generato dalla vendita dei farmaci orfani non raggiungerebbe una soglia tale da garantire all'azienda farmaceutica di rientrare dai costi sostenuti. Più chiaramente, in assenza di un numero significativo e

---

(10) Per una panoramica si consideri: K. JAYASUNDARA et al., *Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs*, in *Orphanet journal of rare diseases*, 2019, p: 1-10; S. SIMOENS et al., *Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum*, in *Applied health economics and health policy*, 2013, p.: 1-3.

(11) M. TALIANGIS, G. BAYNAM, *Consideration of a Legislative Framework to Support the Diagnostic Odyssey Commonly Encountered in the Instance of Rare Disease*, in *Journal of Law and Medicine*, 2020, p.: 634: ‹‹*The diagnostic odyssey is often considered in the context of rare disease, and while not all rare diseases will be difficult to diagnose, an early and accurate diagnosis has been acknowledged as a particular challenge in the rare disease context*››. Per un altro contributo sulla prospettiva statunitense si veda: B. A. SMITH, *Unsolved Mystery (Diagnosis): Treating Rare Diseases as a Public Health Crisis*, *University of Illinois Law Review*, 2021, p.: 311: ‹‹*In the real life case, the patient had a rare medical condition: a genetic mutation resulting in a deficiency in the neurotransmitter norepinephrine and subsequent autonomic nervous system dysfunction. Moreover, the disease had yet to be discovered, meaning the patient spent nearly two decades trying to find a diagnosis*››. Si consideri anche la *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European economic and social Committee and the Committee of the region on Rare Diseases: Europe's challenges*, 11 Novembre 2008 (https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf) dove peraltro si afferma che: ‹‹*The EU policy for orphan drugs is a success. However, Member States do not yet ensure full access to each authorised orphan drug approved*››.

(12) Si dice certo in quanto, come si avrà modo di esporre nei capitoli successivi, la normativa in materia di farmaci orfani nasce per sopperire alla necessità di sviluppare medicinali costosi destinati a *cluster* ridotti di pazienti che, altrimenti, proprio in assenza di una disciplina di dettaglio, non sarebbero stati sviluppati dalle aziende farmaceutiche.

prevedibile di consumatori (*i.e.* di pazienti) del medicinale, l'azienda produttrice non può stabilire *a priori* quali possano essere i margini potenziali di guadagno derivanti dalla vendita del farmaco orfano.

Quale conseguenza, le aziende farmaceutiche dovendosi basare sulle (poche) diagnosi certe di affezione ad una malattia rara, sarebbero fortemente disincentivate a destinare le proprie risorse alla ricerca e lo sviluppo di tali medicinali, con costi elevati certi e margini di profitto incerti. Riflessione che si ripercuote proprio sui pazienti affetti da malattie rare i quali, all'avveramento di tali circostanze, non solo non avrebbero la disponibilità di cure e terapie efficaci (condizione che si verifica anche in presenza di una disciplina di favore), ma sarebbero anche privati della speranza dell'identificazione di una cura per il tramite del progresso della ricerca scientifica.

Tuttavia, tali discipline di favore esistono e sono diffuse a livello globale, tanto che la questione inerente allo sviluppo dei medicinali destinati a *cluster* ridotti di pazienti è comune a molti ordinamenti. Primo fra tutti quello statunitense, dove, insieme alla disciplina di settore, è nata la dicitura di "farmaco orfano". Formula e disciplina, quella dei farmaci orfani, che si è estesa, tra i vari, anche all'ordinamento giapponese (che l'ha fatta propria nel 1993)[(13)] e a quello europeo comunitario (*segue*).

1.2. ANTICIPAZIONI SULLA DISCIPLINA EUROPEA E SULLA DIALETTICA CON I SISTEMI SANITARI NAZIONALI

Nell'Unione europea la commercializzazione dei medicinali orfani è disciplinata dal Regolamento (CE) n. 141/2000, mentre gli aspetti propriamente esecutivi (o, più correttamente, di adeguamento) sono demandati alla disciplina nazionale di ciascun Stato membro.

Uno di questi aspetti, giova anticipare, è la definizione del prezzo e l'accesso (all'eventuale, in ragione della struttura e del funzionamento del sistema sanitario nazionale di recepimento) regime di rimborso del medicinale.

[(13)] La disciplina giapponese in materia di farmaci orfani non sarà oggetto del presente contributo. Tuttavia, per una breve panoramica e la condivisione di alcune riflessioni sulle misure adottate dal legislatore giapponese nelle ultime due decadi si considerino i seguenti contributi: K. SAKUSHIMA, H. TAKEDA, Y. AOI, *Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment*. In *Nat Rev Drug Discov*, 2021, p.: 893-894; M. SHIRAGAMI, K. NAKAI, *Development of orphan drugs in Japan: effects of a support system for development of orphan drugs in Japan*, in *Drug information journal*, 2000, p.: 829-837. Si veda anche la panoramica sulla disciplina applicabile ai farmaci orfani offerta sul sito ufficiale del Ministero della Salute giapponese (disponibile anche in lingua inglese): Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceuticals and Medical Devices.

Questa distribuzione delle competenze, che delega al legislatore nazionale la possibile determinazione del prezzo e del rimborso della terapia orfana, comporta ulteriori considerazioni. Il prezzo dei farmaci orfani varia in base allo Stato membro in cui il prodotto è commercializzato, e tale variazione è profondamente influenzata dalle norme che regolano il funzionamento dei sistemi sanitari nazionali.

Come è noto i sistemi sanitari possono essere essenzialmente di tre tipologie[(14)]:

(i) il sistema sanitario ad impronta prevalentemente pubblica (anche chiamato "modello Beveridge")[(15)], comune, ad esempio, all'Italia e al Regno Unito[(16)], finanziato prevalentemente dal gettito fiscale dei contribuenti mediante aggiustamenti della spesa sanitaria (farmaceutica) nazionale. Il modello Beveridge si dice anche "universalistico", in quanto in tale regime l'accesso alle cure è garantito a tutti i cittadini, indipendentemente dalle capacità reddituali. In questa tipologia di sistemi, i servizi sanitari sono prevalentemente[(17)] erogati da strutture sanitarie pubbliche[(18)];

(ii) il sistema sanitario misto o mutualistico (conosciuto anche come "modello Bismark"), diffuso in Germania, fondato sulla stipulazione di assicurazioni sociali obbligatorie, ove i servizi sanitari sono finanziati dai contributi versati dai lavoratori e dai datori di lavoro in fondi assicurativi[(19)]; e

---

(14) Per un contributo in materia: F. BOCCHINI, *Salute e sanità tra solidarietà e responsabilità*, *Contratto e Impresa*, n. 1, 2018, p. 126 e ss.

(15) Il nome è preso dal politico britannico William Henry Beveridge, economista autore nel 1942 del *Report of the Inter-Departmental Committee on Social Insurance and Allied Services* che venne usato come fonte principale prodromica alla nazionalizzazione dei servizi sanitari britannici e condusse alla costituzione, nel 1948, del *National Health Service* (NHS), nome con il quale è conosciuto il sistema sanitario nazionale del Regno Unito.

(16) Ma anche alla Spagna, al Portogallo, alla Danimarca, alla Svezia, alla Norvegia, all'Islanda, alla Finlandia e alla Grecia.

(17) Si dice prevalentemente in quanto la sanità, nei modelli Beveridge, non è monopolio statale. Taluni servizi possono essere offerti da strutture private accreditate.

(18) P. MACCHIA, *Bismarck e Beveridge in Italia: rottura o eredità di una "patologia" irreversibile? Le situazioni di emergenza tra principio di uguaglianza e "frontiere interne"*, in *Federalismi*.it, 2021, p.: 263 e ss. Si consideri anche il contributo di C. BRUNO, *L'accesso alla rete e alla tutela dei diritti fondamentali*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2010, p.: 643 e ss., a commento di una pronuncia del *Conseil Constitutionnel* francese nel 2009.

(19) Il modello Beveridge e quello bismarkiano differiscono nella struttura ma non nei principi ispiratori. Al modello bismarkiano, infatti, si deve il riconoscimento del diritto fondamentale al benessere. Per un'analisi su come il modello in parola abbia ispirato l'Assemblea costituente italiana, si rinvia al contributo di P. MACCHIA, *Bismarck e Beveridge in Italia: rottura o eredità di una*

(iii) il sistema sanitario ad impronta privatistica, che però è meno diffuso in Europa e presente negli Stati Uniti. Tale sistema è caratterizzato dal finanziamento dei servizi sanitari, offerti perlopiù da strutture sanitarie private, mediante assicurazioni a stipulazione facoltativa[20].

Per ciascun sistema sanitario coincide una differente modalità di allocazione del costo e di accesso alle terapie salvavita e/o orfane.

Nei sistemi pubblici o universalistici il prezzo dei medicinali è tendenzialmente definito mediante procedure centralizzate[21] e il costo della terapia, quale che sia il valore del medicinale, soprattutto se salvavita, lo assume lo Stato. Così, all'uopo, lo Stato alloca annualmente, così come avviene in Italia con la legge di bilancio, risorse finanziarie per sostenere la spesa farmaceutica.

"patologia" irreversibile? Le situazioni di emergenza tra principio di uguaglianza e "frontiere interne", op. cit., p. 267: ‹‹L'origine dello Stato sociale, e dunque anche il riconoscimento del diritto fondamentale al benessere (la salute in senso lato), si può collegare, da una parte, ai riformatori liberal democratici del XIX secolo (ed alla politica bismarckiana), dall'altra, ai movimenti operai, alle lotte sindacali e della sinistra, che inducono a nuove proposte legislative. In Italia, il riconoscimento del diritto può essere associato, oltre ai soggetti appena ricordati, anche ai movimenti e partiti di ispirazione cattolica. Nella Carta costituzionale, l'art. 32 contempla un diritto alla salute giuridicamente ed autonomamente rilevante. La disposizione, contestata dagli stessi giuristi in Assemblea costituente ed introdotta su forte pressione del gruppo parlamentare medico, rappresenta l'inizio di un lungo cammino normativo e giurisprudenziale, complesso, anche distorto rispetto all'obiettivo prefissato, comunque ancora non concluso e oggi, forse, da indirizzare verso una profonda revisione››. La medesima autrice spiega come i sistemi sanitari nazionali (così come la macro-categorie qui prese in considerazione, modello Beveridge e modello bismarkiano) si compenetrino tra di loro e come ciascuno dei modelli abbia subito delle contaminazioni; in nota n. 42 si sofferma sull'utilizzo delle assicurazioni: ‹‹Nell'ordinamento spagnolo, che, similmente a quello italiano, prevede un *Sistema Nacional de Salud* (SNC), le assicurazioni private non sono particolarmente diffuse, riguardano il 13% circa della popolazione ed offrono forme di copertura integrativa; in Francia, l'organizzazione sanitaria, strutturata in un sistema assicurativo obbligatorio a copertura universale sul modello bismarckiano, comprende, per il singolo, la libertà di disporre di un'ulteriore assicurazione privata, ma sempre e solo con carattere integrativo; in Germania, primo Paese a dotarsi di un'organizzazione sanitaria nazionale con l'istituzione, nel 1883, dell'assicurazione malattia proposta dal Cancelliere Bismack, le assicurazioni private presentano carattere integrativo, tranne per coloro che scelgono di uscire dal sistema obbligatorio (casi limitati ed esplicitamente previsti dalla disciplina legislativa); in modo analogo i può ancora parlare in riferimento al sistema sanitario elvetico ed al *National Health Service* inglese, nel cui ambito, le assicurazioni private, a cui ricorre solo il 12% della popolazione, ricoprono comunque carattere integrativo in riferimento a quei servizi non coperti dal NHS (come ad es. i servizi dentistici ed oculistici)››.

[20] B. CARDUCCI AGOSTINI, *La riforma sanitaria americana: il difficile compromesso tra esigenze di universalità di cure, contenimento dei costi e mantenimento di un sistema sanitario di tipo privato*, in *Dir. fisc. ass.*, 2013, p.: 508 e ss.

[21] Procedura che vede coinvolta la pubblica amministrazione nazionale.

Nei sistemi che invece hanno una matrice privatistica il costo è, in ultima analisi, assunto dal consumatore, ossia dal paziente[22].

Tanto considerato, quale che sia il sistema sanitario al quale si faccia riferimento[23], le regole che disciplinano la commercializzazione dei farmaci orfani impongono una riflessione sulla loro sostenibilità, intesa nella sua accezione più ampia, ossia di sostenibilità finanziaria, etica e ambientale.

Si fa menzione anche della sostenibilità ambientale, sebbene a differenza della sostenibilità etica e finanziaria sembrerebbe non essere coinvolta da queste riflessioni preliminari[24], perché elemento essenziale di qualsiasi considerazione che possa dirsi inerente alla sostenibilità *tout court* e, a maggior ragione, laddove ci si soffermi sul ciclo di vita e produttivo dei medicinali.

Il termine "sostenibilità" infatti, come si avrà modo di constatare nel prosieguo, origina proprio dalle riflessioni politiche e giuridiche sviluppate in materia di tutela dell'ambiente. Pertanto, la sostenibilità ambientale è categoria logica imprescindibile laddove, come ci si propone in questa sede, si desideri farne metrica di giudizio della comparazione[25]. Non solo, la sostenibilità ambientale è divenuta questione centrale anche per il legislatore europeo in materia di diritto farmaceutico.

La più recente proposta di riforma della legislazione farmaceutica presentata dalla Commissione europea in data 26 aprile 2023, stabilisce ora che la

---

[22] Circostanza che sarebbe nella prassi alleviata dall'applicazione di istituti giuridici ai quali le persone fisiche possono, per tempo, accedere – il riferimento è alle già menzionate assicurazioni facoltative – o dal riconoscimento della possibilità di accedere a finanziamenti offerti da associazioni di pazienti o istituti accreditati.

[23] In questa sede si sottolineano le differenze tra i sistemi sanitari ad impronta privatistica e pubblica in quanto di immediata evidenza, oltre che per ragioni di convenienza espositiva, essendo il sistema sanitario nazionale italiano uno dei sistemi più coerentemente ascrivibili al modello Beveridge.

[24] Non sfugge al lettore che le questioni inerenti al costo dei medicinali, l'assunzione di una spesa pubblica e l'accesso alle terapie salvavita, sono questioni di matrice sia etica che finanziaria.

[25] *Ex multis*, C. CHIARIELLO, *Ambiente (diritto all')*, in *Digesto delle Discipline Pubblicistiche-VII aggiornamento*, Vol. 1, p.: 18-47); M. CARDUCCI, *Cambiamento climatico (diritto costituzionale)*, in *Digesto delle discipline pubblicistiche*, 2021, p.: 51-74. Merita una menzione anche il contributo di B. MARQUARDT, *Historia de la sostenibilidad. Un concepto medioambiental en la historia de Europa central*, in *Historia crítica*, 2006, p.:172-197; contributo, quest'ultimo, di particolare interesse soprattutto per l'identificazione dell'origine del concetto di sostenibilità, che secondo l'autore risalirebbe alle elaborazioni del giurista tedesco Hans Carlowitz e alla teorizzazione del concetto di *Nachhaltigkeit*. A tal proposito l'autore scrive: ‹‹*Al estudiar la historia medioambiental sorprende la antigüedad del concepto de sostenibilidad. Su origen se encuentra en el concepto "Nachhaltigkeit" del jurista alemán Hans Carlowitz (1645-1714), quien desarrolló en 1713 una teoría sobre la utilización óptima de los bosques, que fueron las fuentes de energía para la protoindustria de hierro y plata*. [...] *Carlowitz, sin embargo, fue el creador del término, pero no del concepto, que fue muy común durante la época medieval*››.

commercializzazione dei farmaci non potrà più prescindere (o meglio sarà condizionata) al compimento di una valutazione sull'impatto ambientale[(26)]. Ossia, perché un farmaco possa essere commercializzato, il suo impatto sull'ambiente, dalla sua produzione sino al suo smaltimento, dovrà essere tale da non rappresentare un pericolo per la collettività (e non solo per coloro che ne fano uso o lo assumono).

Tale modifica sarebbe prova del fatto che il legislatore europeo intenda la salute e la sanità in senso olistico: la salute umana è interconnessa con la salute animale, e la salute umana e animale sono connesse a quella dell'ecosistema[(27)]. E così pure non vi può essere disciplina sulla commercializzazione dei medicinali che possa prescindere da una valutazione rispetto alla sostenibilità ambientale delle procedure prodromiche e successive alla commercializzazione.

Pertanto, alcune riflessioni del presente elaborato prenderanno spunto e si soffermeranno anche sul concetto di sostenibilità ambientale. Si cercherà così di rispondere utilizzando la metrica della sostenibilità ad alcuni quesiti che affaticano gli studiosi del mercato farmaceutico e dei servizi sanitari: può un sistema sanitario a matrice pubblica come quello italiano fare fronte ad una spesa crescente per il trattamento delle malattie rare, aggiustando per eccesso di anno in anno il tetto della spesa farmaceutica? Vi è o può imporsi un limite alle risorse da destinare alla ricerca e commercializzazione di medicinali salvavita? Può un sistema sanitario negare un trattamento salvavita ad un paziente in ragione di una logica di risparmio delle risorse finanziarie?[(28)] Può lo sviluppo tecnologico dei medicinali prescindere da una

---

(26) Il riferimento è al cosiddetto "*environmental risk assessment*". L'*environmental risk assessment* non rappresenta *ex se* un elemento di novità rispetto alla legislazione farmaceutica. Le aziende che desiderano commercializzare un farmaco, all'atto di presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, debbono già presentare valutazioni sull'impatto ambientale dei loro prodotti. Tuttavia, ora il documento è stato ulteriormente elaborato imponendo degli obblighi di *due diligence* posti in capo alla società che eccedono i meri profili predittivi rispetto ai possibili danni ambientali. Si veda a tal proposito il documento pubblicato recentemente da EMA, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, in data 22 agosto 2024 (e disponibile online al seguente indirizzo: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use).

(27) L'approccio è oggi riassunto con la dicitura (o slogan) "*One Health*". Osservano correttamente gli autori, K. QUEENAN, et al., *Roadmap to a One Health agenda 2030*, in *CABI Reviews*, 2017, p.: 1: ‹‹*Despite decades of academic appeals for an integrative, interdisciplinary and transdisciplinary approach to the many guises of health and disease, the development of human, animal and environmental or ecosystems health continue within a highly sectoralized and structural governance and policy framework*››.

(28) Quesito che si sono posti recentemente nel Regno Unito come testimoniato da alcuni episodi riassunti in: N. HAWKES, D. COHEN, *What makes an orphan drug?*, in *BMJ*, 2010.

valutazione sugli effetti che la loro produzione, somministrazione e smaltimento possono provocare sulla salute di chi non è affetto da patologie rare e sull'ambiente circostante?

Per rispondere a questi quesiti sarà necessario, in via preliminare, avvicinarsi alla disciplina e agli istituti giuridici che regolano la commercializzazione dei farmaci. Solo esposti tali istituti fondamentali sarà possibile compiere un'analisi della disciplina in materia di commercializzazione dei farmaci orfani con l'esposizione delle criticità che lo sono proprie. Ci si sforzerà allora di comprenderne le ragioni sottese alle scelte del legislatore europeo e come queste siano state ritenute compatibili con l'approdo ti tali medicinali nei singoli Stati membri (con una particolare attenzione, per quanto concerne tale ultimo profilo, al sistema sanitario italiano).

Si noterà come tali norme siano frutto di un *legal transplant* dal sistema legislativo statunitense, dalla quale originano la disciplina sulla commercializzazione dei farmaci orfani e le più recenti riflessioni in materia. Quale conseguenza, si compirà una comparazione, secondo la metodologia "funzionalista"[(29)], che si ritiene la più adatta allo scopo.

Si sostiene inoltre che solo la comparazione con il sistema statunitense permetta di identificare le criticità di una disciplina essenzialmente destinata ad operare in un sistema sanitario ad impronta privatistica e, pertanto, di tracciare delle conclusioni che possano condurre ad una valutazione sulla sostenibilità delle regole che disciplinano la commercializzazione dei medicinali orfani.

2. METODOLOGIA

2.1. LA COMPARAZIONE CON IL SISTEMA STATUNITENSE

Un primo livello di analisi, quello inerente alle norme che disciplinano lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci orfani, vedrà la comparazione tra il sistema giuridico statunitense e quello europeo; e ciò in quanto a fronte di una fonte federale, previsioni simili sono raccolte in una fonte di diritto dell'Unione europea[(30)].

Un secondo livello di analisi sarà sviluppato per valutare gli effetti prodotti da questa disciplina sui rispettivi sistemi sanitari nazionali e come essi determinano i

[(29)] Sarebbe più corretto fare riferimento alla terminologia in lingua anglosassone che fa riferimento al *functional method*.

[(30)] Il rinvio è al già menzionato Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani.

principi che regolano la commercializzazione dei farmaci orfani. In tale contesto, la comparazione verrà effettuata tra il sistema giuridico statunitense e quello italiano.

Tanto considerato, le ragioni sottese alla predilezione di una comparazione con il sistema statunitense sono molteplici, non da ultimo di matrice storica. I primi a legiferare in materia di farmaci orfani sono stati gli Stati Uniti con l'emanazione dell'*Orphan Drug Act* del 1983 (di seguito indicato per comodità espositiva anche solo con l'acronimo "ODA").

Lo studio delle ragioni politiche e sociali che hanno prodotto tale atto legislativo oltre a essere testimonianza di quanto i *media* possano influenzare i processi decisionali delle democrazie occidentali, permette di comprendere, o quantomeno carpire, la *ratio* di previsioni che hanno plasmato le strategie commerciali delle aziende farmaceutiche e, conseguentemente, alterato profondamente il mercato dei medicinali a livello globale. Si dice del mercato globale e non solo di quello statunitense, non tanto perché quest'ultimo sia stato e sia tutt'ora il più florido (e quindi, stando a considerazioni che atterrebbero ai soli profili finanziari ed economici del mercato farmaceutico, condizioni la circolazione dei farmaci orfani negli altri continenti), ma tanto più perché il medesimo ODA è stato oggetto di *legal transplant* in molti altri ordinamenti.

Si consideri infatti che hanno adottato previsioni simili a quelle dell'ODA il legislatore giapponese nel 1993[(31)], quello singaporiano nel 1997, quello australiano nel 1998[(32)], e infine quello europeo-comunitario nel 2000. Non si ritiene di dover passare in rassegna tutti gli ordinamenti giuridici menzionati e le rispettive discipline perché le previsioni adottate in ciascuna nazione si somigliano tra loro e gli effetti prodotti da ciascuna di queste leggi presupporrebbe una conoscenza dettagliata dei rispettivi sistemi sanitari e degli eventuali regimi di rimborsabilità delle terapie farmaceutiche.

Quanto alla struttura della ricerca, nella prima linea di comparazione, verranno accostati l'*Orphan Drug Act* e il Regolamento (CE) n. 141/2000 per valutare quanto e in che misura differiscano le iniziative dei due legislatori, statunitense e europeo.

---

(31) D. J. O'CONNOR, *Orphan drug designation – Europe, the USA and Japan*, in *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2013, p: 255–259.

(32) Per una panoramica delle previsioni applicate negli ordinamenti australiano, giapponese e canadese si consideri il contributo di D. L. SCOTT et al., *Orphan drug programs/policies in Australia, japan and Canada*, in *Drug Information Journal*, 2001, p.: 1-16.

Si può tuttavia anticipare che quest'ultimo, il legislatore europeo, ha sì operato un *legal transplant*, ma nella sua forma più semplice e di immediata comprensione: ossia adottando norme che non solo ricalcano gli istituti giuridici dell'ODA, ma che, per una parte, ne sono copia.

Tale circostanza, seppur faciliti la giustapposizione di previsioni tra loro simili, complica l'esercizio della comparazione. Se infatti, per quanto concerne il sistema statunitense, le considerazioni sugli effetti dell'ODA si riflettono su un solo sistema sanitario[(33)], così non è per l'Unione europea, dove coesistono modelli differenti riferibili a ciascuno stato membro.

Da qui la necessità di affrontare un secondo livello di comparazione che si allontani dalla mera giustapposizione di norme[(34)]. Si deve dunque compiere uno sforzo ulteriore teso alla comprensione delle regole applicabili in Italia (qui presa ad esempio di sistema sanitario opposto a quello statunitense perché di matrice pubblica) per valutarne la compatibilità, funzionalità e sostenibilità rispetto alla disciplina del Regolamento (CE) n. 141/2000 così come mutuata dall'ODA[(35)].

---

(33) Il riferimento è ai principi fondativi non rilevando in questo contesto le distinzioni, pur esistenti, applicate da ciascuno degli stati federati.

(34) In materia di metodologia, rispetto ai rischi connessi alla comparazione multilivello, valgano le considerazioni di R. DEHOUSSE, *Comparing national and EC law: the problem of the level of analysis*, in *The American Journal of Comparative Law*, 1994, p.: 761: ‹‹*Indeed, the thrust of this paper is that there are methodological difficulties linked to such cross-level comparisons, and that their neglect has been the source of misunderstandings or of hidden bias in quite a few analyses. I shall also argue that these problems are of considerable importance, as there appears to be a growing need for comparisons embracing elements of national and EC law*››. Ivi, a tale proposito, si fa menzione del contributo di J. DAVID, *The level-of-analysis problem in international relations*, in *World Politics*, 1961, p.: 77: ‹‹*In any area of scholarly enquiry, there are always several ways in which the phenomena under study may be sorted and arranged for purposes of systemic analysis. Whether in the physical and social sciences, the observer may choose to focus upon the parts or on the whole, upon the components or upon the system. He may, for instance, choose between the flowers or the garden, the rocks or the quarry, the trees or the forest, the houses or the neighborhood, the cars or the traffic jam, the delinquents or the gang, the legislators or the legislative, and so on... [T]he choice often turns out to be quite difficult, and may well become a central issue within the discipline concerned. The complexity and significance of these level-of-analysis decisions are readily suggested by the long-standing controversies between social psychology and sociology, personality-oriented and culture-oriented anthropology, or micro- and macro-economics, to name but a few. In the vernacular of systems analysis, the observer is always confronted with a system, its sub-systems, and their respective environments, and while he may choose as his system any cluster of phenomena from the most minute organism to the universe itself, such choice cannot merely be a function of whim or caprice, habit or familiarity*››.

(35) J. N. WINTERS, *Do Constitutional Threads Bind the Health Systems of the World?*, in *Law School Student Scholarship*, 2013. D. W. JORDAN, D. BOUCHER, *US healthcare international comparisons: what are we comparing?*, in *International Journal of Healthcare Policy*, 2019, p.: 89-107.

2.2. IL SUPERAMENTO DELLA DICOTOMIA DIRITTO PUBBLICO-DIRITTO PRIVATO

La seconda parte della comparazione, quella concernente gli effetti secondari prodotti dalla disciplina dei farmaci orfani, comporta rispetto alla prima analisi, ossia quella avente ad oggetto le discipline dell'*Orphan Drug Act* e del Regolamento (CE) n. 141/2000, un mutamento del rapporto delle fonti: nel binomio legge federale statunitense – legislazione europea, si sostituirà quest'ultima con la legge nazionale italiana.

La scelta di adottare come matrice di comparazione la legge italiana non deriva da mere ragioni di occorrenza – chi scrive si è formato studiando in Italia – ma anche e soprattutto perché il sistema italiano ben si presta a queste riflessioni. Oggetto della comparazione saranno dunque le norme che caratterizzano i sistemi sanitari statunitense e italiano.

Tra queste previsioni si dovrà fare cenno alle modalità e alle procedure che determinano la definizione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani, come questi siano distribuiti sul territorio nazionale, quando e in ragioni di quali regole siano somministrati ai pazienti, quali sono i soggetti, persone giuridiche o fisiche, che si fanno carico del costo del farmaco.

In tal senso i due sistemi sanitari sono tra loro profondamente differenti se non antitetici. Il sistema sanitario statunitense è improntato alla liberalizzazione della concessione dei servizi sanitari che, giova ribadire, è prevalente e non assoluta in quanto anche negli Stati Uniti esistono forme di assistenza sanitaria finanziate dal governo. Tale liberalizzazione si ripercuote sul mercato dei farmaci. Ivi, infatti, la determinazione del prezzo dei medicinali (inclusi i medicinali orfani), come regola generale, è affidata al libero mercato, alle sue oscillazioni e ai rapporti commerciali dei soggetti coinvolti nella catena distributiva (la "*supply chain*"). Per il paziente l'accesso alle terapie è finanziato e garantito da contratti assicurativi privati, con la conseguenza che non vi è un accesso ai servizi sanitari che possa dirsi uniforme (*melius*, universale).

All'opposto il sistema sanitario italiano è a impronta prevalentemente pubblica. E così sono pubbliche la maggior parte delle strutture sanitarie e vi è, in principio, una copertura dei servizi universale, tale per cui il costo dell'offerta sanitaria è in

prevalenza a carico dello Stato[36]. Per i farmaci il prezzo (e il rimborso) dei medicinali è determinato da una procedura in ragione della quale l'azienda farmaceutica (che sia titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale)[37] negozia il prezzo del farmaco con l'autorità competente: l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). In tal modo il prezzo dei medicinali non sarebbe condizionato dal mercato e dai rapporti intercorrenti tra gli *stakeholder* partecipanti alla *supply chain*.

Tanto considerato, si ritiene che la comparazione di previsioni che regolano sistemi tanto differenti imponga un superamento delle categorie esegetiche diritto pubblico/diritto privato. Invero, a fronte di circostanze e fenomeni simili, ossia la commercializzazione di medicinali per le malattie rare, si proporranno nel prosieguo riflessioni che dovranno fare uso indiscriminato di entrambe le categorie in parola.

Del resto, tale approccio non è estraneo alla comparazione. Sono in molti coloro che nella letteratura scientifica – e in special modo nel settore disciplinare del diritto comparato – riscontrano un allontanamento dalle categorie di analisi diritto pubblico e privato[38]. Il superamento della dicotomia sarebbe oggi giustificato, sia da elementi di fatto, e segnatamente dalla diffusione del fenomeno della globalizzazione, sia dalla necessità di una coerenza nell'opera della comparazione giuridica[39]. Se infatti è vero

---

[36] Anche in questo caso valga la considerazione opposta rispetto a quella formulata per gli Stati Uniti. In Italia esistono strutture sanitarie private accreditate presso il servizio sanitario nazionale.

[37] Si tornerà ampiamente sulla questione, in questa sede è sufficiente rilevare che per commercializzare un prodotto farmaceutico (nell'Unione europea come negli Stati Uniti) è necessario ottenere un'autorizzazione (*approval*).

[38] Il rinvio integrale è alle categorie di pensiero di Rodolfo Sacco. In particolare si vedano gli storici contributi R. SACCO, *Legal formants: a dynamic approach to comparative law (Installment I of II)*, in *The American Journal of Comparative Law*, p.:1-34; e *Legal formants: a dynamic approach to comparative law (installment II of II)*, in *The American Journal of Comparative Law*, p.: 343-401.

[39] La riflessione sulla dicotomia tra diritto pubblico e diritto privato ha radici storiche ben più complesse di quelle qui riassunte. Tra i vari si consideri l'intervento di R. SACCO, *Il declino della distinzione e la visione dell'antropologo*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 187 e ss. Ivi le considerazioni di matrice storica si radicano nel diritto romano sino a giungere ai giorni nostri. Ma si tratta di argomentazioni che coinvolgono anche il ruolo del comparatista e le domande che questi si deve porre, così a p. 188-189: ‹‹Ma questa distinzione fra pubblico e privato, inutile e indefinita, è veramente indispensabile? È generale? Conosciamo sistemi in cui tutto il diritto è pubblico? Sistemi giuridici intieramente privati? Sistemi in cui la contrapposizione non ha spazio? [...] I sistemi appartenenti alla tradizione occidentale conoscono tutti – esplicitandola, o sottintendendola – la distinzione. [...] Per rimettere in dubbio il valore universale della distinzione in esame, conviene spingere la ricerca fuori dell'ambito della nostra tradizione, e domandarci se gli abitanti del Kalahari, o del bacino dell'alto Orinoco, pratichino un diritto privato e un diritto pubblico. La risposta è negativa. Nei paesi ora evocati, le regole giuridiche costituiscono un tutto unico, in cui il diritto privato non si distingue né da un diritto pubblico, né da un diritto penale››.

che l'Unione europea e gli Stati Uniti sono ascrivibili tra i sistemi occidentali[40], e i sistemi occidentali conoscono la distinzione intercorrente tra diritto pubblico e diritto privato[41], è altresì vero che la regolamentazione delle medesime dinamiche o circostanze può essere indiscriminatamente allocata a ciascuna delle due categorie[42].

Ma senza allungare lo sguardo oltreoceano, la medesima riflessione può essere compiuta per gli Stati membri dell'Unione europea. Per questi è oggi possibile operare l'ascrizione alla categoria di "paesi occidentali"; ma tale operazione, che pure è una semplificazione, prima dell'istituzione dell'Unione europea, non avrebbe rappresentato un automatismo[43].

E proprio questa commistione di differenti identità spiega la ragione per la quale in Europa coesistano sistemi sanitari nazionali così profondamente differenti tra loro, dove il diritto pubblico e il diritto privato dispiegano in maniera differente i loro effetti sulle modalità di approvvigionamento dei medicinali. Non solo, anche le stesse le fonti legislative strutturali dell'Unione europea sembrerebbero erodere tale approccio esegetico.

Autorevole dottrina osserva che l'evoluzione del diritto europeo:

> ‹‹è segnata da questo duplice movimento: gli attori privati vengono muniti di pretese giustiziabili per realizzare le finalità che l'Unione intende promuovere. D'altro canto, le medesime pretese devono corrispondere ad un assetto di norme e di valori che non si arresta sulla soglia della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato, ma la oltrepassa e la trasforma, rivisitando le regole che

[40] A. GAMBARO, R. SACCO, *Sistemi giuridici comparati*, Utet, Torino, 2018. Ma la classificazione di matrice geografica, come noto, non è l'unica applicabile alla comparazione. Si veda M. SIEMS, *Comparative Law*, Cambridge University Press, Cambridge, 2022. Alcuni dei criteri sono stati identificati da J. HUSA, *Legal families*, in *Elgar Encyclopedia of Comparative Law*, 2006, p. 383: ‹‹*Even though there are some differences, the elements that are taken into account are very much of a similar type: history, ideology, legal style, legal argumentation and thinking, codification level of law, judicial reasoning, structural system of law, structure of court system, spirit and mentality of legal actors, training of lawyers, law's relation to religion and to politics, the economical basis of law, the background philosophy of legal thinking, the doctrine of sources of the law, the empirical effectiveness of formal legal rules, the role of tradition in law, paradigmatic societal beliefs about law, etc.*››.

[41] R. SACCO, *Il declino della distinzione e la visione dell'antropologo*, op. cit. p. 189.

[42] Si veda proprio la declinazione dei differenti modelli di sistema sanitari.

[43] Basti pensare alla Germania prima della caduta del muro di Berlino.

tradizionalmente governano i diritti le pretese private per verificarne la corrispondenza alle norme dei Trattati e al diritto derivato››[44].

E tale approccio emergerebbe dalla regolazione che proprio nell'Unione europea si è compiuta rispetto alla regolamentazione dei mercati:

‹‹La novità della distinzione europea consiste nella diversa funzione per la quale è impiegata. In ambito nazionale, la distinzione pubblico/ privato è stata utilizzata per finalità teoriche e pratiche. [...] La distinzione europea serve invece a definire i rapporti fra livello nazionale e sovranazionale. La sua funzione è di identificare i casi in cui la regolazione europea dei mercati può essere derogata o integrata dalla regolazione nazionale››[45].

La tesi è dunque la seguente: alla luce delle elaborazioni dottrinali sui rapporti di potere e competenza tra autorità nazionale e sovranazionale, la dicotomia diritto pubblico/diritto privato rischia di non essere uno strumento adeguato di elaborazione degli istituti giuridici in analisi. Nella regolazione dei mercati, ad esempio, che sono distinti in ragione del settore industriale (ad esempio il settore energetico o il settore farmaceutico), tale scissione perde della sua utilità, ossia quella di identificazione della disciplina applicabile e della giustiziabilità delle pretese[46].

Incidentalmente e in anticipazione di quanto segue, è proprio su questa falsa riga e sull'equilibrio tra le categorie pubblico/privato e nella dialettica con il diritto europeo che si inseriscono le norme sulla concorrenza [47]. La normativa *antitrust* gioca un ruolo fondamentale nell'analisi degli effetti prodotti dalle regolamentazioni relative ai

---

[44] M. GRAZIADEI, *Conclusioni. Diritto privato e diritto pubblico: una profonda trasformazione di senso*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 357. Nella medesima opera si considerino anche: S. BATTINI, *I "due grandi dualismi" alla prova del diritto amministrativo globale*; e G. NAPOLITANO, *Pubblico e privato nella 'reinvenzione del governo': un'indagine comparata*.

[45] G. BELLANTUONO, *La regolazione dei mercati europei: verso una nuova distinzione fra diritto pubblico e diritto privato*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 265. Ma si consideri anche il contributo ivi menzionato W. LUCY, A. WILLIAMS, *Public and Private: Neither Deep nor Meaningful?*, in K. BARKER, D. JENSEN (a cura di*), Private Law: Key Encounters with Public Law*, Cambridge, UK, 2013, p.:45 ss.

[46] Merita una menzione anche gli intervento di O. ODUDU, *The Public/Private Distinction in EU Internal Market Law*, in *Revue trimestrielle de droit europeen*, 2010, p.:826 e ss.; O. O. CHEREDNYCHENKO, *The Public/Private Divide and European Private Law*, University of Groningen. Faculty of Law (2019).

[47] G. BELLANTUONO, *La regolazione dei mercati europei: verso una nuova distinzione fra diritto pubblico e diritto privato*, op. cit., p.: 271: ‹‹L'elaborazione di una nuova distinzione pubblico/privato in ambito europeo dovrebbe garantire che gli obiettivi di integrazione e concorrenza siano perseguiti con modalità che non compromettano il funzionamento delle istituzioni nazionali››.

farmaci orfani. Essa mira a disciplinare le dinamiche di mercato, censurare comportamenti abusivi e regolare la determinazione dei prezzi dei prodotti. Tali questioni sono di particolare rilevanza nel settore farmaceutico[48].

Volgendo poi l'attenzione al sistema statunitense, occidentale e di *common law*, anche in esso sembrerebbe essere meno marcata la distinzione tra diritto pubblico e diritto privato[49]. Autorevole dottrina statunitense ritiene che l'erosione dei due principi sia avvenuta e stia avvenendo dal termine della Seconda guerra mondiale, a seguito dell'abbandono di posizioni ideologiche che avrebbero voluto nell'assenza di regolamentazione l'espressione del libero mercato e, al contempo, in ragione della concretizzazione del modello capitalistico espressosi nella diffusione di società (intese come "*corporation*", ossia società commerciali) di grandi dimensioni:

> ‹‹*The public/private distinction could approximate the actual arrangement of legal and political institutions only in a society and economy of relatively small, decentralized, nongovernmental units. Private power began to become increasingly indistinguishable from public power precisely at the moment, late in the nineteenth. century, when large-scale corporate concentration became the norm. The attack on the public/private distinction was the result of a widespread perception that so-called private institutions were acquiring coercive power that had formerly been reserved to governments*››[50].

Quanto ai valori e agli strumenti di analisi che entrano in gioco nella comparazione, si ritiene dover fare riferimento, in ragione dell'oggetto di questa

---

[48] Si vedano le premesse alla monografia di M. COLANGELO, *Regulation, Innovation and Competition in Pharmaceutical Markets, A comparative Study*, Hart, Oxford, 2023, p. 5.

[49] Secondo autorevole dottrina le due categorie sarebbero attraversate (più che superate) dalla sovra-categoria della *rule of law*, si veda M. SERIO, *La distinzione tra diritto privato e diritto pubblico nel* common law *inglese*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 265. Si ricorda anche A.L. GOODHART, *The Rule of Law and Absolute Sovereignty*, in *University of Pennsylvania Law Review*, 1958.

[50] M. J. HORWITZ, *History of the Public/Private Distinction*, in *U. Pa. L. Rev*., 1982, p.: 1428. Merita una menzione anche lo storico contributo di C. D. STONE, *Corporate vices and corporate virtues: Do public/private distinctions matter*, in *U. Pa. L. Rev.*, 1981, p.: 1441-1442: ‹‹*What is public, what is private, and who cares? [...] The substantive objection is not so much that the terms have worn, as that they have spread thin, extended into too many disparate contexts, in each of which something different hangs in the balance*››.

analisi, alle riflessioni afferenti alla categoria degli interessi diffusi[51], ove la distinzione tra diritto pubblico e privato sfuma.

Perché sia utile fare riferimento alla categoria degli interessi diffusi è presto detto: con essi si indicano gli interessi sovraindividuali[52] che accomunano più soggetti coalizzati o riuniti al fine di rendere tali interessi tutelabili[53]. Oppure, volendone offrire una definizione, questi possono essere definiti *a contrario*: ‹‹l'interesse diffuso è un interesse giuridicamente protetto, non è sovrapponibile all'interesse legittimo o all'interesse collettivo e neppure al diritto soggettivo››[54].

La necessità di elaborare una distinzione marcata rispetto agli interessi collettivi e ai diritti soggetti – che invece ben si prestano ad essere ascritti rispettivamente alle macrocategorie di diritto pubblico e diritto privato – si è ravvisata nella necessità di dare un significato ad interessi che incidevano trasversalmente sulla popolazione, sia nella sua dimensione collettiva sia in quella individuale.

Ancora una volta, come avvenuto per l'elaborazione giuridica del concetto di sostenibilità, è il settore della tutela dell'ambiente ad aver arricchito il dibattito[55]. È infatti nell'alveo della dottrina in materia di tutela dell'ambiente, agli sforzi condotti al fine di stabilire se tali interessi fossero tutelabili, non solo mediante una *advocacy* politica ma anche in sede processuale, che si riscontra una piena elaborazione della categoria di interesse diffuso.

Prova del fatto che l'interesse diffuso si allontana dalla dicotomia diritto pubblico e diritto privato, è il fatto che il diritto ambientale, anche per quanto riguarda la sua giustiziabilità, è ascrivibile tanto alla giurisdizione amministrativa quanto quella civile. O come afferma autorevole dottrina:

---

[51] G. ALPA, *Interessi diffusi*, in *Digesto, Discipline privatistiche, Sez. civile*, 2014. G. ALPA, *Gli interessi diffusi: una categoria rivisitata*, in *Economia e diritto del terziario*, 2014, p.: 167-197.

[52] Qui la definizione è presa in prestito dal diritto amministrativo dove con il termine "interesse sovraindividuale" si raccolgono le definizioni di "interesse diffuso" e "interesse collettivo".

[53] La componente della tutelabilità sembrerebbe essere un elemento essenziale della definizione. Tale per cui non vi sarebbe interesse diffuso laddove non vi sia un desiderio di tutelarlo (quale che sia la modalità di tutela, politica o giudiziaria).

[54] G. ALPA, *Interessi diffusi*, in *Digesto, Discipline privatistiche*, op. cit.

[55] Si considerino: B. POZZO, *Strumenti privatistici a tutela dell'ambiente*, in *Digesto, Discipline Privatistiche, Sezione civile-II Aggiornamento*, 2003, p: 93-125; A. GAMBARO, *Danno ambientale e tutela degli interessi diffusi (una rivisitazione critica del tema delle class actions ed uno studio comparativo delle esperienze occidentali degli anni '90)*, in *Per una riforma della responsabilità civile per danno ambientale*, a cura di P. TRIMARCHI, Milano, 1994.

‹‹[...] la dicotomia diritto pubblico/diritto privato presenta il difetto di generare indicazioni inidonee circa i metodi e le tecniche di contemperamento tra i vari interessi in gioco, o, meglio, induce ad adottare la soluzione semplicistica della loro gerarchizzazione, in applicazione della quale l'interesse pubblico prevale sempre su quello privato. Però, se il problema è quello tipico della complessità giuridica contemporanea, ossia quello di coordinare tra loro un numero grandissimo di fattori interagenti tra loro, allora l'ottica da cui iniziare ad osservarlo non è quella della gerarchia formale degli interessi dedotta da una dicotomia classificatoria che ha smarrito rigore logico e forza assiologica, ma è quella del costo sociale complessivo che si associa ad ogni decisione relativa alla allocazione di incentivi e disincentivi alle condotte umane. In questa direzione costi privati e costi pubblici meritano di essere misurati e confrontati e non già gerarchizzati››[(56)].

Sono molte le similitudini che si possono riscontrare tra le tematiche afferenti le tutela dell'ambiente e la tutela dei pazienti rispetto all'accesso alle terapie per il trattamento delle malattie rare. Anche in quest'ultimo caso, come avvenne agli albori dell'analisi del diritto ambientale nella sua dimensione diffusa, stanno emergendo numerosi centri di raccolta di interesse. Proprio come è avvenuto con la questione della tutela ambientale, anche per la tutela dei pazienti sta diventando sempre più frequente il fenomeno associativo[(57)]. Fenomeno ampiamente diffuso negli Stati Uniti[(58)] e che si sta espandendo negli ultimi anni anche sul territorio europeo[(59)].

[(56)] A. GAMBARO, *Interessi diffusi, interessi collettivi e gli incerti confini tra diritto pubblico e diritto privato*, in *Rivista Trimestrale di Diritto e Procedura Civile*, fasc. 3, p.: 779 e ss.

[(57)] Per continuare i parallelismi con il diritto ambientale, per quanto riguarda il fenomeno associazionistico, si considerino: E. BOSCOLO, *Associazioni ambientaliste e ambiente come equilibrio sistemico*, in *Urbanistica e appalti*, 1998, p.: 817 e ss.; il quale peraltro osserva in nota (n. 34) che: ‹‹Il nostro ordinamento, dopo le prime affermazioni in campo ambientale, sulla scorta di elaborazioni comunitarie, riconosce la presenza di posizioni di interesse diffuso anche in settori quali quello della concorrenza e della tutela del consumatore, imponendoci di comparare questi modelli di tutela con quello tipico della protezione ambientale [...]››.

[(58)] Per un intervento sul ruolo che le associazioni di pazienti stanno cominciando a ricoprire globalmente (e con particolare riferimento all'ordinamento brasiliano) si legga J. BIEHL, *Patient-Citizen-Consumers: judicialization of health and metamorphosis of biopolitics*, in *Lua nova: revista de cultura e política*, 2016, p.: 77-105.

[(59)] Per quanto riguarda quanto avviene in Italia, un esempio è riportato da M. STEFANO, *Informazioni sui farmaci e tutela del paziente nel c.c. "decreto liberalizzazioni"*, in *Il Diritto Industriale*, 2012, p. 263 e ss.

Tali associazioni sono collettrici di interessi diffusi, nella misura in cui, lamentando le difficoltà della collettività tutta e, al contempo, degli individui (ossia i pazienti affetti da malattia rara), all'accesso alle terapie salvavita, ne chiedono una tutela. E tali interessi diffusi, proprio perché interessano trasversalmente la società, richiedono, almeno ai fini delle presenti riflessioni, un allontanamento dalle rigidità che la dicotomia diritto pubblico/diritto privato impone.

2.3. IL METODO FUNZIONALISTA TRAMITE IL PRISMA DELLA SOSTENIBILITÀ

Ammesso il superamento della dicotomia diritto pubblico-diritto privato, deve essere chiarito il metodo di comparazione. Nel caso di specie si ritiene che il metodo che si presta allo studio della materia sia quello funzionalista (o più correttamente *functional method/comparison*)[(60)]. Il metodo funzionalista permette infatti di ampliare il raggio di analisi delle norme, dal loro dato letterale corredato dall'interpretazione offerta da giurisprudenza e dottrina, sino a considerarne gli effetti materiali prodotti sulla società. In tal modo si possono affrontare le discipline, specialmente quelle afferenti ai metodi di funzionamento dei sistemi sanitari – e delle dinamiche di definizione dei prezzi dei medicinali orfani – in maniera dinamica.

Del resto, come osservavano Zweigert e Kötz, ritenuti i fautori e i teorici del metodo funzionalista[(61)]: ‹‹*the primary aim of comparative law, as of all sciences, is knowledge*››[(62)]. E così vale pure per il presente contributo, che ha quale scopo primario quello di fare luce su alcuni profili ritenuti nevralgici del diritto farmaceutico.

[(60)] Il medesimo approccio, in merito a questioni sovrapponibili rispetto a quelle affrontate in questa sede, è stato adottato da M. COLANGELO, *Regulation, Innovation and Competition in Pharmaceutical Markets, A comparative Study*, Hart, Oxford, 2023.

[(61)] Meritano una menzione anche, *ex multis*: J. HUSA, *Comparative law, legal linguistics and methodology of legal doctrine*, in *Methodologies of legal research: which kind of nethod for what kind of discipline?*, Hart publishing, 2011, p.: 209-228; J. HUSA, *Methodology of comparative law today: from paradoxes to flexibility?*, in *Revue internationale de droit compare*, 2006, p.: 1095-1117; J. HUSA, *Interdisciplinary Comparative Law-Between Scylla and Charybdis*, in *Journal of Comparative Law*, 2014, p.: 28 e ss; E. K. BANAKAS, *The Method of Comparative Law and the Question of Legal Culture Today*, in *Tilburg Law Review*, 1994, p.:113-154; M. RHEINSTEIN, *Teaching comparative law*, in *University of Chicago Law Review*, 1937, p.: 615 e ss. Quest'ultimo è stato uno dei primi a codificare il metodo funzionalista, ivi: ‹‹*Functional comparison has a place in every course in the curriculum of ordinary common law subjects, provided such courses are taught by the so-called "functional approach." That approach, as it has been developed in modern American legal education, means that every legal rule and institution is presented to law students from the point of view that it fulfills a function in the machinery of organized society. [...]*››.

[(62)] K. ZWEIGERT & H. KÖTZ, *Introduction to Comparative Law*, Oxford University Press, 1998, p. 15.

Scopo secondario è invece quello di comprendere se le norme e gli accorgimenti messi in atto da un sistema (nel caso di specie quello statunitense) possano rivelarsi utili e funzionali ad altri sistemi (nella nostra analisi multilivello i sistemi europeo-comunitario e italiani). Ossia, più specificamente, e assunta la prospettiva di un giurista formatosi in Italia, se la disciplina dei farmaci orfani statunitense possa offrire spunti di riflessione, se non soluzioni, alle problematiche incipienti connesse alla commercializzazione dei farmaci orfani e al loro accesso ai pazienti affetti da malattie rare[(63)].

L'analisi è utile e possibile essenzialmente per tre ordini di ragioni.

In primo luogo, vi è una ragione di matrice storica: come si è detto gli Stati Uniti sono stati i primi a legiferare in materia di farmaci orfani. Essere i primi a legiferare in una materia permette di raccogliere i benefici della disciplina ma anche constatarne, ove esistenti, gli effetti deleteri prodottisi nel tempo. L'*Orphan Drug Act* ha recentemente compiuto quarantun anni, a fronte dei ventiquattro dell'omologa disciplina europea.

In secondo luogo, quale conseguenza e proprio in ragione del lasso di tempo trascorso dall'entrata in vigore dell'*Orphan Drug Act*, gli analisti e gli studiosi statunitensi hanno potuto ravvisare e constatare i difetti sistemici prodotti dalla normativa. Negli ultimi anni l'*Orphan Drug Act* ha alterato le dinamiche del mercato dei medicinali. Le aziende farmaceutiche hanno fatto a gara a beneficiare degli incentivi offerti modificando profondamente le strategie di mercato, prima concentrate sul trattamento delle malattie non rare e ora, al contrario, quasi integralmente focalizzate sull'accesso della disciplina di favore dell'ODA (circostanza che giova chiarire, non coincide con il concentrare gli sforzo produttivi sullo sviluppo dei medicinali per il trattamento delle malattie rare). E quest'ultimo fenomeno è comune anche al mercato dei medicinali europeo, seppur in scala minore.

In terzo luogo, gli effetti prodotti dalla disciplina dell'*Orphan Drug Act* hanno raccolto l'interesse della comunità scientifica e accademica, nella misura in cui si è compreso che tale normativa di favore e la sua applicazione si stanno rivelando

[(63)] Sul metodo si consideri anche: R. SACCO, *Introduzione al diritto comparato*, Utet, Torino, 2015; A. T. VON MEHREN, *An Academic Tradition for Comparative Law?*, in *The American Journal of Comparative Law*, 1971, p.: 624-632; D. KENNEDY, *New approaches to comparative law: comparativism and international governance*, in *Utah Law Review*, 1997, p.: 545 e ss.

insostenibili (principalmente sotto il profilo etico e finanziario)[64], per gli Stati Uniti e tutti gli ordinamenti che ne hanno replicato il contenuto.

Quando si afferma che altri sistemi hanno replicato il contenuto dell'*Orphan Drug Act* si vuole affermare che questi, ivi inclusa l'Unione europea, hanno operato un *legal transplant*; ossia hanno adottato pressoché le medesime previsioni in materia di commercializzazione di farmaci orfani.

Pertanto, partendo da tali premesse, si può agire nel pieno rispetto del metodo funzionalista, con una *praesumptio similitudinis*, ossia assumendo che: ‹‹*[...] practical results are similar because developed nations answer the needs of legal business in the same or in a very similar way [...] By adopting this presumption, comparatists should be able to discover similarities and substitutes in the world's legal systems and, at the same time, check the results of their research*››[65]. E nell'agire in tal modo, proprio in ragione e nella consapevolezza di fare leva su una presunzione di somiglianza tra i due ordinamenti – qui invero come dimostrato avvalorato da ragioni storiche – si adotteranno le cautele di chi, d'altro canto, ha percepito i limiti dell'approccio funzionalista osservando che: ‹‹*a legal solution that effectively mitigates a problem in one society might not be appropriate for another society if the problem being solved in the former is different from the problem that needs to be solved in the latter*››[66]. Limiti di cui anche i fautori dell'approccio funzionalistico sono consapevoli: la comparazione può sì avere quale precipitato una valutazione sugli effetti che le norme provocano in un dato contesto ma, in ogni caso, sono le norme (*melius*, i formanti)[67] a essere oggetto della comparazione: ‹‹*only rules which perform the same function and address the same real problem [...] con profitably be compared*››[68].

---

[64] Si consideri il paragrafo successivo in materia di sostenibilità.

[65] M. GRAZIADEI, *The functionalist heritage*, in *Comparative legal studies: Traditions and transitions*, Cambridge university press, Cambridge, 2003, p. 103, il quale nel virgolettato cita proprio K. ZWEIGERT & H. KÖTZ, *op. cit.*

[66] C.A. WHITLOCK, *Legal origins, functionalism, and the future of comparative law*, in *BYU Law Review*, 2009, p. 1886. In tal senso valgano anche le considerazioni di G. FRANKENBERG, *Critical comparisons: Re-thinking comparative law*, in *Harvard International Law Journal*, Vol. 26, 1985, p. 411-455.

[67] R. SACCO, *Introduzione al diritto comparato*, op. cit. M. GRAZIADEI, *The functionalist heritage*, op. cit., p. 105: ‹‹*[...] it is possible to compare the incomparable provided that the focus is on the same facts*››.

[68] K. ZWEIGERT & H. KÖTZ, *Introduction to Comparative Law*, *op. cit. supra, p*. 10.

Così, anche quando verranno tracciate delle conclusioni, laddove si considerasse un sistema più efficiente di un altro, si terrà a mente che: ‹‹*Whenever it is proposed to adopt a foreign solution which is said to be superior, two questions must be asked: first, whether it has proved satisfactory in its country of origin, and secondly, whether it will work in the country where it is proposed to adopt it* ››[(69)].

3. La Sostenibilità

Coloro che nella comparazione adottano il metodo funzionalista sono concordi nell'affermare che, per comprendere se una norma, una previsione o una consuetudine possa dirsi funzionale o efficiente rispetto ad un'altra, è necessario, oltre ad una coincidenza sull'oggetto dell'analisi, anche uno strumento o una metrica per sostenere le proprie conclusioni. Un mezzo di misura adottato recentemente in letteratura è quello della sostenibilità[(70)]. La sostenibilità può essere declinata in molti modi, ma in questa sede, la si vuole considerare nella sua accezione più ampia, ossia comprensiva di tre fattori: etico, economico-finanziario e ambientale.

Tale ampiamento del raggio definitorio è strumentale all'analisi multilivello di due sistemi giuridici complessi come quello statunitense e quello comunitario. Non solo, le ragioni che spingono a fare uso del concetto di sostenibilità nel diritto comparato sono molteplici, ma quella principale risiede nel fatto che essa si presta ad una valutazione prospettica (in termini cronologico-temporali), sugli effetti prodotti (o che verranno plausibilmente prodotti) dall'oggetto della comparazione.

L'utilizzo della sostenibilità quale metrica della funzionalità di regole in differenti sistemi giuridici non è una novità. Basti considerare la letteratura giuridica che si è dedicata alla codificazione del concetto di "sviluppo sostenibile"[(71)]. Con essa, oltre all'esercizio teso a fornire delle linee di indirizzo utili ai legislatori interessati a politiche che siano sostenibili, si è cercato di compendiare due elementi antinomici ma portanti della società occidentale. Da una parte lo sviluppo, il desiderio di progredire

---

(69) K. Zweigert & H. Kötz, *Introduction to Comparative Law*, *op. cit.*, *supra*, p. 17.

(70) S. K. Sikdar, *Sustainable development and sustainability metrics*, in *AIChE journal*, 2003, p.: 1928-1932. M. Infantino, M. Bussani, *Rule by Metrics: Performance, Quantification, and the Law*, in *European Journal of Comparative Law and Governance*, *2023*, p.: 187-237.

(71) È anche in questo frangente che si è sviluppata la dottrina dedicata agli interessi diffusi. Si vedano le riflessioni di B. Pozzo, *La tutela dell'ambiente tra strumenti di diritto privato e strumenti di diritto pubblico: le grandi epoche del diritto dell'ambiente*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. Benacchio e M. Graziadei, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 292 e ss.

nella scienza, nella tecnica e, alcuni aggiungerebbero, nella moltiplicazione del capitale. Dall'altra, la necessità, determinata da circostanze contingenti (ossia la sopravvivenza della specie umana), di conservare e preservare l'esistente senza che al consumo coincida l'esaurimento delle risorse.

Per utilizzare la sostenibilità nel modo che ci si è prefissati è necessario concordare su una definizione di "sostenibilità". Per fare ciò, è necessario valicare le competenze del giurista, per attingere a categorie di pensiero di altre discipline (la filosofia e la sociologia).

Il termine "sostenibilità" ha origine dal verbo francese *souvenir*, ossia "sostenere", o altrimenti "mantenere" o "conservare". Il verbo, comunque declinato o tradotto, si estrinseca in un'azione, l'atto del sostenere, che si riferisce a sua volta ad un oggetto. Dunque, il primo sforzo di qualunque interprete che faccia proprio il concetto di sostenibilità nelle proprie argomentazioni, è quello di identificare il *quid* il cui valore debba essere sostenuto. O come suggerisce dottrina autorevole: ‹‹*the core concept of sustainability is, I suggest, that there is some X whose value should be maintained, in as far as it lies within our power to do so, into the indefinite future. This leaves it open for dispute what the content of X should be*››[(72)].

Ogni accezione di sostenibilità sorregge un *quid* diverso. La sostenibilità economica l'equa distribuzione delle risorse finanziarie, la sostenibilità etica l'equilibrio sociale (rispetto alla possibilità di esercitare i cosiddetti "diritti sociali"), e la sostenibilità ambientale l'ecosistema. Mentre la sostenibilità in senso esteso raccoglie tutte e tre le istanze.

Volendo invece cercare un'origine non etimologica ma storica e sociale, è interessante constatare come il concetto di sostenibilità abbia avuto origine negli Stati Uniti e abbia cominciato a diffondersi nel secondo dopoguerra. In quel periodo gli Stati Uniti sono stati destinazione di un significativo flusso migratorio e approdo di popolazioni provenienti da contesti sociali profondamente differenti da quelli americani.

È nel contesto di questo dibattito vivace che sono state presentate le prime istanze sulla tutela dell'ambiente, che è stato il primo *quid* sostenuto.

[(72)] B. BARRY, *Sustainability and intergenerational justice*, in *Theoria*, 1997, p.: 43-64. Si consideri anche E. GIOVANNINI, *L'Utopia sostenibile*, Gius. Laterza & Figli, Bari-Roma, 2018.

Al processo politico e sociale si è aggiunto quello legislativo e accademico. Nel tentativo di dogmatizzare la sostenibilità si è provato ad identificare quelle condotte, misure o azioni che potessero dirsi propriamente idonee o adatte a sostenere l'ambiente[73]. In tale frangente si è discusso se con ambiente non si intenda piuttosto l'ecosistema, che con l'ambiente è in un rapporto di genere a specie. Così, nell'ammettere l'ecosistema come *quid* oggetto e destinatario delle condotte sostenibili, ci si è chiesto quali siano gli impatti e le conseguenze generate sulla società. E nell'interrogarsi su tali temi, si è avanzata l'ipotesi che sostenibile debba essere anche il vivere comune, nelle relazioni umane ed economiche[74].

Il dibattito si è dunque esteso sino a far assurgere, per taluni, la sostenibilità a principio etico al quale tendere nel conformare le azioni dell'individuo e delle collettività[75].

Così, chiedendosi quale debba essere il beneficiario della condotta sostenibile:

> «a volte la risposta sembra essere l'ecosistema: l'obiettivo è preservare nel tempo l'ambiente e le pratiche umane devono convergere in politiche che consentano di farlo. Altre volte, scopo di una politica sostenibile sembra essere lo sviluppo inteso come crescita economica: le attività economiche devono durare nel tempo e l'ambiente è il fattore da controllare. Si ha, in questo caso, la sensazione che dalla salvaguardia della natura si passi alla salvaguardia dello sviluppo»[76].

"Dalla salvaguardia della natura alla salvaguardia dello sviluppo"[77], una frase espressiva di un'antitesi: da una parte l'esercizio di condotte e politiche sostenibili, volte al mantenimento e la preservazione di quanto offerto in natura, e dall'altra parte lo sviluppo, inteso quale accrescimento delle risorse economiche e della tecnica. Quella che si presenta come una contraddizione in termini è in realtà un fenomeno che

---

[73] Sull'evoluzione del concetto di sostenibilità nel sistema statunitense si consideri: C. V. KIDD, *The Evolution of sustainability*, in *Journal of agricultural and environmental ethics*, 1992, pag. 1-26. B. J. BROWN et al., *Global sustainability: Toward definition*, in *Environmental management*, 1987, p. 713 e ss.

[74] S. CICCARELLI, *Differenti concezioni di sviluppo sostenibile*, in *Filosofia e questioni pubbliche*, 2005, p. 41: ‹‹la definizione di sostenibilità, nelle sue diverse accezioni, sembra essere problematica, sia in pratica, sia in teoria. Esistono divergenti visioni, non solo quando dalla teorizzazione si cerca di passare alla pratica, ma anche nella definizione stessa››.

[75] L. VALERA, *La sostenibilità: un concetto da chiarire*, in *Economia & Diritto Agroalimentare*, 2012, p. 42.

[76] S. CICCARELLI, *op. cit*, P. 41.

[77] *Ibidem*.

l'uomo non può controllare e insito nella sua natura, e racchiuso nella formula "sviluppo sostenibile"[78].

Tuttavia, nonostante la sua opacità, il termine è diventato parte di testi di legge.

Come è noto, una prima nozione di matrice giuridica di cosa possa essere considerato "sostenibile" la si può far risalire al Rapporto della *World Commission on Environment and Development* del 1987 (il cosiddetto "Rapporto Brundtland" dal nome della coordinatrice della commissione in parola, la politica norvegese: Gro Harlem Brundtland)[79]. Nel rapporto si afferma che è sostenibile: ‹‹[lo] sviluppo che consente alla generazione presente di soddisfare i propri bisogni senza compromettere la possibilità delle generazioni future di soddisfare i propri››, e ancora ‹‹lo sviluppo sostenibile è un processo di cambiamento nel quale lo sfruttamento delle risorse, l'andamento degli investimenti, l'orientamento dello sviluppo tecnologico e i mutamenti istituzionali sono in reciproca armonia e incrementano il potenziale attuale e futuro di soddisfazione dei bisogni e delle aspirazioni umane››[80].

Il rapporto aveva uno scopo politico, ma rappresentò il punto di partenza di alcuni interventi legislativi[81]. Per primo il legislatore comunitario che, pur senza offrire una definizione di "sostenibilità" o di "sviluppo sostenibile", già nel Trattato di

---

[78] B. POZZO, *Sustainable development*, in *Environmental Sustainability in the European Union: Socio-Legal Perspectives*, a cura di S. BALDIN e S. DE VIDO, EUT Edizioni Università di Trieste, Trieste, 2020, p. 11-35. Y. JABAREEN, *A new conceptual framework for sustainable development*, in *Environment, development and sustainability*, 2008, p. 179-192. Si considerino anche: M. RENNA, *Attività di impresa, sostenibilità ambientale e bilanciamento tra diritto alla salute e iniziativa economica provata*, in *Contratto e impresa*, 2/2022, p.: 537 e ss.

[79] Gro Harlem Brundtland è una politica norvegese che aveva esercitato la professione medica. È nota, oltre che per le ragioni indicate nel corpo del testo, anche per il suo ruolo di primo ministro della Norvegia e per essere stata direttrice generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

[80] G. BRUNDTLAND, *Our Common Future*, Oxford, 1987, disponibile *online* al seguente indirizzo: our_common_futurebrundtlandreport1987.pdf. Il rapporto riflette anche su come la sostenibilità si intersechi con il mercato del farmaco: ‹‹*Most medical research focuses on pharmaceuticals, vaccines. and other technological interventions for disease management. Much of this research is directed at the diseases of industrialized countries, as their treatment accounts for a substantial part of the sales of pharmaceutical companies. More research is urgently needed on the environmentally related tropical diseases that are the major health problem in the Third World, This research should focus not merely on new medicines, but also on public health measures to control these diseases. Existing arrangements for international collaboration on tropical disease research should be greatly strengthened*››. Per ulteriori considerazioni in materia di sviluppo sostenibile si rinvia a B. POZZO, *La tutela dell'ambiente tra strumenti di diritto privato e strumenti di diritto pubblico: le grandi epoche del diritto dell'ambiente*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, op. cit.

[81] Ad integrazione, la Carta dei Diritti Fondamentali di Nizza del 2000 all'articolo 37 in materia di tutela dell'ambiente fa menzione del concetto di "sviluppo sostenibile": ‹‹Un livello elevato di tutela dell'ambiente e il miglioramento della sua qualità devono essere integrati nelle politiche dell'Unione e garantiti conformemente al principio dello sviluppo sostenibile››.

Maastricht del 1992, all'articolo 2, stabiliva che ‹‹l'Unione si prefigge i seguenti obiettivi: promuovere un progresso economico e sociale equilibrato e sostenibile››.

A seguito del Trattato di Maastricht, con il Trattato di Amsterdam del 1997, il Trattato dell'Unione europea (TUE), oltre a fare menzione dello sviluppo sostenibile, ha previsto che ‹‹l'Unione instaura un mercato interno. Si adopera per lo sviluppo sostenibile dell'Europa, basato su una crescita economica equilibrata e sulla stabilità dei prezzi, su un'economia sociale di mercato fortemente competitiva, che mira alla piena occupazione e al progresso sociale, e su un elevato livello di tutela e di miglioramento della qualità dell'ambiente››[(82)].

In tal modo questa terminologia è diventata di uso comune.

Tuttavia, vi è chi ha profondamente criticato l'approccio adottato dal Rapporto Brundtland, e segnatamente proprio la combinazione della sostenibilità con la persecuzione di uno sviluppo economico. Secondo alcuni l'antinomia sarebbe una "mistificazione capitalistica" che ‹‹placa i timori provocati dagli effetti della crescita economica per impedirne la radicale messa in discussione››[(83)]. Altri ancora hanno ravvisato come i due termini siano espressivi di concetti che viaggiano a velocità differenti: la sostenibilità si svolgerebbe in un arco di tempo prolungato a differenza dello sviluppo che è intrinsecamente connesso alle contingenze[(84)].

Se si dovesse però tracciare una linea, utile agli scopi di comparazione che ci si è posti, allora si potrebbe affermare che sostenibile è qualsiasi azione che sia tesa alla preservazione della specie umana (con tutte le accezioni che le sono proprie, e pertanto anche la tensione allo sviluppo e alla consumazione sua e dell'ambiente circostante). Si potrebbe dunque affermare che la nozione di sostenibilità, in base alle caratteristiche sinora evidenziate, si radica in tre valori: uguaglianza di diritti per le future generazioni, trasmissione fiduciaria di una "natura intatta" e giustizia internazionale[(85)].

[(82)] Articolo 3 del Trattato dell'Unione europea.

[(83)] G. RIST, *Lo Sviluppo*, Bollati Boringhieri, Torino, 1997. Si consideri anche L. SAVOJA, *Turismo sostenibile e stakeholder model*, in *Notizie di POLITEIA*, 2007, p. 344-356.

[(84)] D. MCNEILL, *The concept of sustainable development*, in *Development Studies and Political Ecology in a North South Perspective* 5, 2004, p.: 26-46.

[(85)] E. TIEZZI, N. MARCHETTINI, *Che cos'è lo sviluppo sostenibile? Le basi scientifiche della sostenibilità e i guasti del pensiero unico*, Donzelli Editore, Roma, 1999.

3.1. LA SOSTENIBILITÀ AMBIENTALE

La prima declinazione del concetto di "sostenibilità" è stata quella della sostenibilità ambientale. Si è ricordato che il termine "sostenibilità" (*sustainability*) è stato coniato ed utilizzato per la prima volta negli Stati Uniti ed è riconducibile ai movimenti politici successivi al secondo conflitto mondiale.

"*Political movements do not arise out of thin air*"[86].

Il movimento politico ambientalista[87] è stato figlio dei timori del secondo dopoguerra. I rischi emergenti per la salute pubblica cagionati dalle polveri sottili e dallo smog, la progressiva perdita delle aree verdi negli spazi circostanti le aree urbane, l'esposizione alle radiazioni, hanno contribuito ad un'accelerazione nell'affrontare tali questioni.

A quelli che al tempo erano solo timori, hanno poi concorso a completare il quadro i disastri ambientali come il caso di Santa Barbara del 1969[88].

Questi fattori contribuirono negli anni Settanta ad una nuova stagione della legislazione statunitense che, a posteriori, è stata ribattezzata la decade del diritto ambientale ("*environmental decade*"). Sono infatti di quegli anni il *National Environmental Policy Act* (1969), che stabilì l'obbligo per le agenzie federali di valutare l'impatto ambientale (*environmental assessment*) delle iniziative dai progetti dalle stesse intrapresi o finanziati[89] e il *Clean Water Act* (1972) sull'inquinamento marino[90].

Queste leggi sono le pietre angolari del diritto ambientale statunitense, ma nessuna di esse faceva menzione della "sostenibilità ambientale".

---

[86] A. D. TARLOCK, *Environmental Law: Then and Now*, in *Washington University Journal of Law & Policy*, 2010, p. 4.

[87] Di cui taluni riconducono l'origine alla presidenza Roosvelt. D. BRINKLEY, *The wilderness warrior: Theodore Roosvelt and the crusade for America*, HarperCollins, 2009.

[88] Il 28 maggio del 1969 un'esplosione in un pozzo di petrolio al largo della costa californiana rilasciò in mare un quantitativo di greggio pari a circa centomila barili. Il disastro è spesso citato come uno dei catalizzatori del movimento ambientalista avendo ispirato il primo Earth Day nel 1970.

[89] Tale valutazione è effettuata mediante la compilazione del *Environmental Impact Statement*, un documento tecnico riassuntivo degli effetti che una condotta o un progetto delle agenzie federali può produrre sull'ambiente.

[90] R. W. ADLER, *Resilience, Restoration, and Sustainability: Revisiting the Fundamental Principles of the Clean Water Act*, in *Washington University Journal of Law & Policy*, 2010.

Il primo riferimento normativo sembrerebbe essere il *Fishery Conservation and Management Act* (o altrimenti chiamato "*Magnuson-Stevens Act*")[91], legge che fu emanata nel 1976 con lo scopo di tutelare la fauna marina e regolare l'attività ittica sia per eccesso che per difetto. Le previsioni della legge erano tese a tutelare al contempo l'ecosistema marino dal depauperamento della flora e della fauna cagionato dalle attività massive di pesca (il cosiddetto fenomeno dell'"*overfishing*")[92] e limitare la diffusione di specie animali e vegetali infestanti (il cosiddetto fenomeno dell'"*overcapacity*"). La legge è di particolar interesse in quanto la sostenibilità sarebbe stata intesa come equilibrio proprio tra i fenomeni dell'*overfishing*, espressione di un'attività di impresa non controllata, e dell'*overcapacity*, a sua volta espressione del potenziale ulteriore sviluppo dell'industria ittica: ‹‹*fishery resources are finite but renewable. If placed under sound management before overfishing has caused irreversible effects, the fisheries can be conserved and maintained so as to provide optimum yields on a continuing basis*››[93]. Dove per "rendimento ottimale" (*optimum yield*) si intendeva: ‹‹*the amount of fish which is prescribed as such on the basis of the maximum sustainable yield from such fishery, as modified by any relevant economic, social, or ecological factor*››[94].

Nel tempo la legge è stata modificata[95] ma il testo originale, pur offrendo una definizione del rapporto tra l'esercizio dell'attività economica e la tutela dell'ecosistema, non giunge a stabilire che cosa si intenda per "rendimento sostenibile" (*sustainable yeld*).

Si ritiene tuttavia di non compiere un è parallelismo azzardato se si accostano i concetti di "rendimento sostenibile" e di "sviluppo sostenibile". Entrambe le formule, infatti, sono espressione di una tensione tra tutela dell'ambiente e tutela dell'attività

---

[91] PUBLIC LAW 94-265—APR. 13, 1976 *An Act to provide for the conservation and management of the fisheries, and for Apr. 13, 1976 other purposes*. D'ora in avanti anche solo Magnuson-Stevens Act.

[92] Così nei preamboili della legge, Section 2 (a)(3): ‹‹*Commercial and recreational fishing constitutes a major source of employment and contributes significantly to the economy of the Nation. Many coastal areas are dependent upon fishing and related activities, and their economies have been badly damaged by the overfishing of fishery resources at an ever-increasing rate over the past decade. The activities of massive foreign fishing fleets in waters adjacent to such coastal areas have contributed to such damage, interfered with domestic fishing efforts, and caused destruction of the fishing gear of United States fishermen*››.

[93] Magnuson-Stevens Act: Sect. 2 (*Findings, purpose and policy*) (a) (5).

[94] Magnuson-Stevens Act: Sect. 3 (*Definitions*) (18) (b).

[95] Il riferimento è al *Sustainable Fisheries Act* del 1996.

economica rispetto allo sfruttamento dell'ambiente. Così, si potrebbe discutere su quali siano stati i reali obbiettivi perseguiti dal legislatore statunitense con il *Magnuson-Stevens Act*, se la tutela dell'ecosistema marino *tout court* o, piuttosto, delle imprese ittiche[96].

Rimane il fatto che tali modelli di legislazione sono stati riprodotti per la regolamentazione di altri settori industriali[97], e che con la prosecuzione del dibattito sulla identificazione di condotte sostenibili[98] – dibattito che ha valicato l'oceano atlantico e che è pertanto comune al sistema giuridico statunitense come a quello europeo – dalle istanze della politica animalista si è giunti ad una dimensione antropocentrica: ‹‹*protecting human life is the main reason antrhropocentric humans seek environmental sustainability. Human life depends on other species for food, shelter, breathable air, plant pollination, waste assimilation, and other environmental life support services*››[99]. E dalla dimensione umana si è giunti a quella sociale e morale, di cui la sostenibilità economica ed etica sono rispettivamente espressione[100].

3.2. LA SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

L'evoluzione del concetto di sostenibilità secondo una visione antropocentrica ha determinato un ripensamento delle condotte umane rispetto allo sfruttamento dell'ecosistema e l'allocazione delle risorse finanziarie. La ricerca di una sostenibilità economica deriva dalla necessità di stabilire un equilibrio tra l'esistenza delle risorse disponibili in natura, il loro rinnovamento e il loro sfruttamento continuo[101]. Equilibrio che è necessario, oltre che alla salvaguardia della specie umana, anche alle dinamiche economiche che ne regolano i rapporti.

---

[96] Per un commento sulla legge: J. MARINO IV, *Keeping More than One Fish in the Sea: Why the Magnuson-Stevens Act Should Be Reauthorized*, in *University of Massachusetts Law Review*, 2017, p.: 5 e ss. E. M. LINSCHEID, *Living to Fish, Fishing to Live: The Fishery Conservation and Management Act and Its Implications for Fishing-Dependent Communities*, in *University of San Francisco Law Review*, 2001.

[97] Un esempio, *ex multis*, è l'*Energy Policy Act* del 2005.

[98] A. D. TARLOCK, *Environmental Law: Then and Now*, op. cit., p.: 3: ‹‹ *[...] the construct of environmental protection replaced the debate over natural resources conservation versus preservation*››.

[99] R. GOODLAND, *The concept of environmental sustainability*, in *Annual review of ecology and systematics*, 1995, p. 6.

[100] F. CAPRA, *La scienza della vita. Le connessioni nascoste tra la natura e gli esseri viventi*, BUR, Milano, 2002.

[101] Nel paragrafo precedente se ne parlava in merito agli obbiettivi perseguiti dal legislatore statunitense con il Magnuson-Stevens Act.

In tale accezione il *quid* oggetto dell'agire sostenibile è il capitale. Tale per cui la sostenibilità economica è il principio che informa le condotte volte alla conservazione e all'accrescimento del capitale finanziario nella disponibilità delle generazioni future. Detto altrimenti: ‹‹*sustainability means that the stock of capital should not decrease in order not to endanger the opportunities of future generations to generate wealth and well-being*››[(102)].

Risulta evidente come tale formulazione sia figliata da quella di "sostenibilità ambientale" – in principio infatti solo le condotte che ammettono la preservazione e il rinnovo dell'ambiente possono considerarsi sostenibili anche sotto il profilo economico – ma con essa si aggiungono ulteriori metri di valutazione della bontà della condotta sostenibile che eccedono la tutela dell'ambiente.

"*Wealth*" e "*Well-being*"[(103)], che in italiano tradurremmo entrambe con il termine "benessere", hanno significati profondamente diversi. Il primo "*wealth*" è il benessere derivante dalla ricchezza materiale, il "*well-being*", è il benessere personale, fisico e psicologico, il vivere in un contesto favorevole. Entrambe le forme di benessere presuppongono uno sviluppo e un accrescimento delle risorse per le generazioni future che sembrerebbe in antitesi rispetto alle evidenze fattuali[(104)]. Eppure, la sostenibilità economica impone un'azione di mantenimento e equilibrio delle risorse economiche mediante lo sviluppo di modelli economici che, primariamente favoriscano il supporto della vita (in ogni sua forma) e, secondariamente, allochi le risorse in modo tale che siano offerte le medesime opportunità alle generazioni presenti e a quelle future.

Non sono in pochi coloro che ritengono tale modello di pensiero non condivisibile. Tra questi figurano principalmente gli economisti, o meglio coloro che teorizzano l'inevitabilità della crescita economica[(105)]. Più chiaramente, la crescita dell'economia e delle risorse monetarie è elemento intrinseco del modello capitalistico e, pertanto, non controllabile. Qualsiasi argine, politico o legislativo, pur in

---

(102) Y. JABAREEN, op. cit., p. 183.

(103) *Ibid*.

(104) Si avrà modo di constatare come tali circostanze non sono limitate ai soli cambiamenti climatici e ai disastri ambientali.

(105) Il riferimento è alla dottrina neoliberista. Se ne parla in B. J. BROWN et al., *op. cit.*, p. 716. Si consideri anche C. PERSON, *Down to business: multinationalism, the environment and development*, World Resource Institute, Washington, 1985.

controtendenza con la realtà, sarebbe destinato a non produrre effetti duraturi nel tempo. Queste riflessioni non pertengono solo alla macroeconomia, ma si riflettono anche sui processi produttivi, e si applicano al tessuto industriale per intiero. Così potrebbero dirsi sostenibile solo la produzione i cui benefici riscontrati siano pari o superiori ai costi.

Non ci soffermerebbe su cosa si intenda per "beneficio" (chi non accoglie la teorizzazione di uno sviluppo sostenibile lo farebbe coincidere con il profitto), se non fosse proprio l'identificazione dello stesso il punto centrale di questo contributo. Calando i principi connessi alla sostenibilità economica alla questione inerente alla commercializzazione dei farmaci orfani e alla comparazione nei sistemi giuridici statunitense e italiano, si colgono le anomalie dei relativi sistemi sanitari. Da una parte, nel sistema statunitense, un mercato libero che ha rinunciato al contingentamento delle risorse finanziarie per l'acquisto e la fornitura di terapie salva vita, i cui costi umani e finanziari sono per regola generale posti a carico del paziente. Dall'altra, in Italia, un sistema sanitario pubblico che si è fatto carico delle istanze sociali dei cittadini e così proprio della fornitura di tali medicinali.

La questione della sostenibilità economica è annosa soprattutto per i sistemi sanitari a matrice pubblica, i quali stanziano annualmente risorse finanziarie, finite, per tali necessità, mentre è fatto notorio che il numero e il costo dei medicinali orfani è in costante crescita.

In tali sistemi ci si chiede se nel bilanciamento dei cosiddetti "diritti sociali" con i principi che professano un equilibrio nell'allocazione delle risorse statali[(106)], i primi debbano sempre prevalere a prescindere dalle risorse disponibili[(107)].

Se in principio infatti la risposta è affermativa è anche vero che a tendere, ossia nel futuro prossimo, se si dovesse procedere a porre a carico delle risorse statali il costo

[(106)] Nella Costituzione italiana il principio di pareggio di bilancio.

[(107)] Sul tema si considerino i contributi di: P. CORRIAS, *Il mercato come risorsa della persona vulnerabile*, in *Rivista di diritto civile*, 5/2022, p.: 968 e ss.; V. SCALISI, *Ermeneutica della dignità*, Giuffré, Milano 2018; S. ZULLO, *Lo spazio sociale della vulnerabilita` tra pretese di giustizia e pretese di diritti. Alcune considerazioni critiche*, in *Politica del Diritto*, 2016, p. 475 ss.; V. G. SILVESTRI, *Tutela nazionale ed europea dei diritti civili e dei diritti sociali*, in C. SALVI (a cura di), *Diritto civile e diritti costituzionali europei ed italiani*, Torino 2012. Mentre per un'analisi sul bilanciamento dei principi costituzionali si veda G. GRASSO, *Il costituzionalismo della crisi, Uno studio sui limiti del potere e sulla sua legittimazione al tempo della globalizzazione*, Editoriale scientifica, 2012. Per un'analisi che valichi i confini del diritto pubblico si consideri G. PERLINGIERI, *Ragionevolezza e bilanciamento nell'interpretazione recente della Corte Costituzionale*, in *Rivista di Diritto Civile*, n. 3, 1 maggio 2018, p.: 716 e ss.

delle terapie innovative, molte se non la maggior parte delle risorse finanziarie dovrebbero essere, proprio in ragione della crescita costante del numero dei medicinali orfani, destinate a tal fine. D'altro canto, l'unica alternativa possibile è quella di non rimborsare i medicinali orfani e far in modo che il costo, come avviene nei sistemi sanitari ad impronta privatistica, ricada sui soggetti privati e/o sui pazienti. O come afferma chi sta affrontando le medesime questioni in sistemi sanitari simili a quello italiano[108]: ‹‹*Otherwise, society would be sacrificing overall health gain in order to make these therapies available However, in practice this policy would lead to most orphan drugs being denied reimbursement*››[109].

Non vi è soluzione al *conundrum*. La questione si riallaccia all'annoso dibattito proprio sulla sostenibilità economica dei diritti sociali che appassiona i costituzionalisti[110]. Tra i diritti sociali vi sono diritti onerosi e non onerosi[111]. E tra i diritti sociali onerosi vi è il diritto alla salute, e ciò benché questo sia il solo diritto che si dice esplicitamente "fondamentale"[112] nella Costituzione italiana. E per la

[108] Il riferimento è al NHS britannico.

[109] M. BERDUD et al., *Establishing a reasonable price for an orphan drug*, in *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2020, p.: 2. Si consideri anche C. MCCABE, K. CLAXTON, TSUCHIYA A., *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?*, in *BMJ*, 2005, p.:1016 e ss.

[110] R. FERRARA, *Il diritto alla salute: i principi costituzionali*, in R. FERRARA (a cura di), Salute e Sanità, Giuffrè, Milano, 2010. F. G. CUTTAIA, *Il Recupero Della Centralità Del Diritto Alla Salute: Prospettive Di Riforma Del Servizio Sanitario Nazionale*, Giappichelli, 2022.

[111] La distinzione tra diritti sociali onerosi e non onerosi non è l'unica accolta in dottrina. Si consideri F. G. CUTTAIA, *Il Recupero Della Centralità Del Diritto Alla Salute: Prospettive Di Riforma Del Servizio Sanitario Nazionale*, op. cit., p. 5: ‹‹Il diritto alla salute, quale diritto sociale 10 è un diritto derivato o condizionato, secondo la nota distinzione tra i c.d. diritti sociali originari o incondizionati e quelli c.d. derivati o condizionati, laddove i primi attengono a rapporti giuridici liberamente attivati dai loro titolari e possono essere fatti valere direttamente dagli aventi diritto nei confronti della controparte, mentre i secondi presuppongono un inter vento legislativo il quale preveda le modalità di erogazione delle prestazioni che ne costituiscono il contenuto e, pertanto, sono azionabili quando e nella misura in cui sono state prestabilite dal legislatore le condizioni per il loro godimento››.

[112] L'articolo 32, comma 1 della Costituzione recita: ‹‹La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti››.

realizzazione di tali diritti bisogna confrontarsi con le risorse di cui la collettività è a disposizione[113] [114].

3.3. LA SOSTENIBILITÀ ETICA

Se i sistemi sanitari ad impronta privatistica in principio non determinano questioni relative alla sostenibilità economica, ossia inerenti all'allocazione delle risorse finanziarie per coprire i costi delle terapie salvavita, questi debbono affrontare altre sfide che pertengono alla sostenibilità etica.

Il concetto di "sostenibilità etica" deriva da quello di sostenibilità economica e si riferisce a quelle condotte volte alla soddisfazione dei bisogni dell'umanità[115]. In

[113] Si prendono in prestito le parole di P. CORRIAS, *Il mercato come risorsa della persona vulnerabile*, op. cit.: ‹‹La questione rifluisce, in definitiva, nella nota problematica della sostenibilità economica dei diritti sociali, che si incentra sulla distinzione tra "diritti sociali che costano" e "diritti sociali che non costano". Con riferimento ai primi è stato, infatti, osservato che la loro realizzazione – nonostante l'assolutezza e la insuscettibilità (astratta) al bilanciamento che li connotano – deve pur sempre fare i conti con le risorse delle quali la collettività può concretamente disporre e, in proposito, non si tratta di discutere – come pure si è ampiamente fatto e si sta facendo non di rado in maniera, a nostro avviso, sterile – se essi possono o meno essere condizionati alla regola del pareggio di bilancio o, comunque, essere soggetti alle scelte del potere politico. Anche se si aderisce all'impostazione secondo cui essi non sono condizionabili in quanto bisognerebbe, viceversa, "condizionare" ad essi il bilancio, in modo tale da limitare la discrezionalità del potere politico imponendo allo stesso di privilegiare, nella distribuzione delle risorse, gli stanziamenti a favore della realizzazione degli interessi primari che stanno alla base dei diritti sociali, rimane pur sempre l'ostacolo insormontabile della non illimitatezza delle risorse, ossia della impossibilità di distribuire ciò che non c'è. In altre parole, come è stato osservato in modo autorevole ed a nostro avviso risolutivo, non si può fare a meno di riconoscere i limiti dello Stato sociale, tenendo conto che le aspettative nei confronti di questo "fondate su valori personali tutelati dalla Costituzione, non possono essere realisticamente definite senza il riferimento al concetto di «fattibilità economica». Se si supera tale limite lo Stato sociale rovina su sé´ stesso"››. Corrias menziona L. MENGONI, *Persona e iniziativa economica privata nella costituzione*, in C. CASTRONOVO, A. ALBANESE, A. NICOLUSSI (a cura di), Scritti I, *Metodo e teoria giuridica*, Milano 2011, p. 99 e ss.

[114] Tale posizione è confermata anche da F. G. CUTTAIA, *Il Recupero Della Centralità Del Diritto Alla Salute: Prospettive Di Riforma Del Servizio Sanitario Nazionale*, op. cit., p. 16. Sul punto si era espressa anche la Corte costituzionale italiana con sentenza n. 356 del 1992: ‹‹Osserva al riguardo la Corte che la disposizione impugnata si inquadra in una manovra complessiva caratterizzata da una riduzione della spesa in tutti i settori, a fronte della obbiettiva diminuzione delle disponibilità finanziarie del Paese e nella prospettiva del risanamento del bilancio nazionale, anche in ragione dei vincoli posti dall'ordinamento comunitario. Essa destina perciò alla spesa sanitaria le risorse possibili nel quadro di una redistribuzione delle entrate rispetto ai vari bisogni da soddisfare. La tesi delle ricorrenti, secondo cui i mezzi finanziari per far fronte alle spese sanitarie avrebbero carattere rigido e quindi sarebbero insuscettibili di riduzione, muove da una logica rovesciata rispetto a quella propria delle regole economiche perché, in presenza di una inevitabile limitatezza delle risorse, non è pensabile di poter spendere senza limite, avendo riguardo soltanto ai bisogni, quale ne sia la gravità e l'urgenza. È viceversa la spesa a dover essere commisurata alle effettive disponibilità finanziarie, le quali condizionano la quantità ed il livello delle prestazioni sanitarie, da determinarsi previa valutazione delle priorità e delle compatibilità e tenuto ovviamente conto delle fondamentali esigenze connesse alla tutela del diritto alla salute, certamente non compromesse con le misure ora in esame, come risulterà meglio in prosieguo››.

[115] W. BECKERMAN, *"Sustainable development": is it a useful concept?*, in *The Economics of Sustainability*, Routlege, 2017, p. 161-179.

questo contesto, si parla anche di "sostenibilità sociale", quando si desidera fare riferimento ad una dimensione solidaristica, dove il benessere (inteso nella duplice accezione di *wealth* e *wellness*) non è parametrato sull'individuo ma sulla collettività[116].

Una società può essere considerata eticamente sostenibile quando non abbandona i soggetti vulnerabili e assegna le risorse comuni per il sostentamento di coloro che, diversamente, non potrebbero provvedere a sé stessi.

Tra i soggetti vulnerabili si annoverano i pazienti, specialmente quelli affetti da malattie rare, che si trovano nella condizione di non poter contribuire alla società o generare reddito per la propria cura. Pertanto, la questione di allocare risorse finanziarie per tutelare tali individui, in assenza di sistemi assistenziali, rappresenta un dilemma che riguarda maggiormente l'etica piuttosto che la sostenibilità economica.

Per questa ragione, sostenibilità economica e sostenibilità etica sono strettamente collegate.

Per fare la somma di tali espressioni in questa sede si usa il termine sostenibilità etica, ma vi è chi parla di sostenibilità integrata tesa alla solidarietà intergenerazionale[117]. Vi è infatti chi osserva che: ‹‹*within the social science perspective, sustainability refers to the viability of socially shaped relations between society and nature over long periods of time*››[118], e ancora ‹‹*integrated Sustainability will result from the interaction between social, economic and environmental sustainability, therefore no partial sustainabilities are possible since all of them are interdependent being the only possible way to achieve SD holistically. Interactions are represented multidimensionally embraced by the ethical sphere which defines and influences all other relations within the system*››[119].

---

[116] M. TAVANTI, *Sustainability Ethics: Common Good Values for a Better World*, in Ethics International Press, 2023.

[117] I. SACHS, *Social sustainability and whole development: exploring the dimension of Sustainabile Development*, in *Sustainability and the Social Sciences*, a cura di E. BECKER E T. JAHN, Unesco & Isoe, New York, p.: 31: ‹‹*the sustainability criteria must be met in each relevant dimension of [any] type of development. Social and cultural sustainability, ecological, environmental and territorial sustainabilities, economic sustainability and therefore political and institutional sustainabilities; all understood national and international wise*››.

[118] I. CRUZ, *Sustainability Re-examined Through a Human Development Perspective*, in *Revista Internacional Sostenibilidad, Tecnologia y Humanismo*, 2007, p.: 137.

[119] I. CRUZ, *op. cit.*, p. 138.

CAPITOLO II

INTRODUZIONE AL DIRITTO DEL FARMACO

SOMMARIO: 1. Il Farmaco. – 1.1. Il rapporto con l'ignoto. – 1.2. Alcune peculiarità del mercato farmaceutico. – 1.2.1. Costi di imitazione e controllo centralizzato. – 1.2.2. Le procedure per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. – 1.2.3. La procedura autorizzativa per i farmaci per il trattamento delle malattie rare. – 1.2.4. La procedura centralizzata – 1.2.5. I farmaci orfani: frontiera della ricerca scientifica. – 2. Le fonti. – 2.1. Il Regolamento (CE) n. 141/2000 e le previsioni che regolano la commercializzazione dei farmaci orfani. – 2.2. Le competenze dell'Unione europea in materia sanitaria. – 3. Il lessico del diritto farmaceutico. – 4. La tutela degli *originator*. – 4.1. La dialettica tra *originator* e genericisti: la condotta dei consumatori. – 4.2. La tutela brevettuale. – 4.3. La tutela regolatoria. – 5. Il diritto farmaceutico statunitense. – 5.1. Premesse. – 5.2. Le fonti. – 5.3. La *Food and Drug Administration* e la procedura autorizzativa. – 6. Il prezzo dei medicinali. – 6.1. La disciplina europea: una panoramica. – 6.2. Alcune considerazioni sulla disciplina italiana in materia di definizione del prezzo e rimborso dei medicinali. – 6.3. La disciplina statunitense. – 6.3.1. Medicare. – 6.3.2. Medicaid.

1. IL FARMACO

1.1. IL RAPPORTO CON L'IGNOTO

Con il termine φαρμακός (*pharmakos*) nella Grecia del VI-V secolo a.C.[(120)] si usava fare riferimento ad un rito propiziatorio. Con esso la comunità cittadina individuava una persona del ceto meno abbiente e le procacciava cibo nutrendola, a proprie spese, per un periodo di tempo non definito, con prodotti del territorio (perlopiù fichi secchi e prodotti ricavati dalla lavorazione di grano e latte, come il pane

[(120)] M. PADOVAN, *Il φαρμακος considerazioni su un istituto panellenico*, in Atene e Oltre, saggi sul diritto dei greci, a cura di C. PELLOSO, Jovene editore, Napoli, 2016, pag. 643. Il rito viene ricostruito in altre forme, pur simili a quella proposta nel corpo del testo. A tal proposito si consideri la ricostruzione di L. SACCO, *Il pharmakos nelle fonti antiche e nella Storia delle religioni. Alcune valutazioni critiche*, in *Mythos. Rivista di Storia delle Religioni*, 2018, p.: 103-104: ‹‹Dall'analisi integrata dei passi dello scrittore ellenistico Istro (III secolo a.C.) e del grammatico di Antinoupoli sul Nilo Ellàdio (IV secolo d.C.) apprendiamo che ad Atene erano soliti espellere una coppia di persone affinché la città fosse purificata durante le feste di Thargelia. Secondo il racconto, i due individui, detti *pharmakoi* (secondo Istro) o *Sybakchoi* (secondo Ellàdio), uno in rappresentanza degli uomini, adornato con fichi neri intorno al collo, e uno in rappresentanza delle donne, adornato con fichi bianchi, venivano scacciati dai confini della *polis*. La purificazione serviva a scongiurare le conseguenze malevole di una disgrazia che, per la prima volta, ebbe luogo con la morte prematura e ingiusta di Androgeo il cretese (figlio del re Minosse) e che, da quel momento, continuò ad essere in vigore. Tale fattispecie originava dall'idea che si potesse trasferire il male (fisico e/o morale) da un oggetto (e/o da un essere animato) sopra un altro oggetto (e/o un altro essere animato) che, poi, veniva allontanato (e/o ucciso)››.

d'orzo). La persona che godeva di tale trattamento era chiamata *pharmakos*, ossia il "maledetto" (o più semplicemente il "capro espiatorio") e, giunto il giorno ritenuto propizio, veniva cacciata dalle mura della città (secondo le testimonianze con percosse), senza possibilità di fare ritorno al proprio domicilio. Il destino del *pharmakos* era quello di vagare per le compagne adiacenti alla città e perire di stenti.

Con la cacciata del capro espiatorio si riteneva che la comunità intera avrebbe ottenuto la benevolenza delle divinità. Le società dell'antica Grecia erano permeate dal misticismo: i greci ritenevano che gli eventi naturali funesti, tra i quali le pestilenze e le malattie, fossero inflitti proprio dalle divinità delle quali perpetuavano il culto e quale conseguenza di condotte non gradite.

Il primo libro dell'Iliade affronta, superati i primi versi, proprio questo argomento, ossia la gestione di un male funesto. Così il testo epico principia con la descrizione della pestilenza che affliggeva il campo acheo alle porte di Troia:

‹‹I muli colpiva in principio e i cani veloci,
ma poi mirando gli uomini la freccia acuta
lanciava, e di continuo le pire dei morti ardevano fitte››.

La pestilenza, continua il narratore, era stata inflitta da Apollo perché Agamennone si era rifiutato di restituire al sacerdote del suo tempio, Crise, la figlia Criseide. Gli achei, decimati e fiaccati dal male, si rivolgono a coloro i quali, soli, possono trovare una cura, i sacerdoti:

‹‹Ma su interroghiamo un profeta o un sacerdote
O un indovino di sogni – anche il sogno è da Zeus –
Che possa dirci perché s'adirò così Febo Apollo››[(121)].

La figura del sacerdote, quale individuo deputato ad interloquire con il divino, e pertanto con l'ignoto, era quella che più si avvicinava a quella del medico. Il sacerdote-medico era colui che offriva al malato le possibili terapie al male, tra le quali, oltre ai sacrifici alla divinità, vi erano medicamenti di fabbricazione domestica[(122)]. Se si considera infatti la radice del termine φαρμακός, da questa deriva φάρμακον (*pharmakon*), ossia "farmaco", al tempo inteso sia quale veleno che come pianta

[(121)] OMERO, *Iliade*, libro I, vv. 50 e ss., traduzione italiana con testo a fronte di R. CALZECCHI ONESTI, Einaudi, Torino, 1972.

[(122)] G. COSMACINI, *L'arte lunga: storia della medicina dall'antichità a oggi*, Gius. Laterza & Figli S.p.a., Bari, 2014.

curativa. Con tale lemma si volevano indicare le sostanze di cui non si conoscevano le proprietà curative e la cui assunzione si credeva potessero spurgare il corpo umano dal male, alleviando il dolore o portando al decesso di colui che le avesse assunte.

Da qui l'origine del doppio significato raccolto nel binomio veleno/cura. Al tempo degli antichi greci lo stato della conoscenza empirica – non potendosi parlare propriamente di ricerca scientifica – era allo stato embrionale, e comunque tale da non permettere un'identificazione delle patologie delle quali gli individui erano affetti né, quale conseguenza, gli effetti che le sostanze asseritamente curative avrebbero avuto sui pazienti. Oggi molto è cambiato, la ricerca scientifica è orientata alla fornitura di servizi di diagnostica altamente tecnologici che garantiscono al professionista sanitario e al paziente la diagnosi. Tuttavia, permane un punto di contatto con gli antichi greci: la non conoscibilità da parte del consumatore del funzionamento e, in ultima analisi, dell'effetto certo (e non atteso) del farmaco.

Si pensi, passando ai giorni nostri, alle categorie utilizzate dai farmaco-economisti, i quali ascrivono i medicinali nella categoria degli *experience* o *credence good* [(123)]; ossia di quei prodotti di cui i consumatori, i pazienti, per la più parte, non sono nelle condizioni di conoscere le qualità intrinseche o il grado sicurezza a seguito della somministrazione né mediante una valutazione *ex ante* (che preceda la somministrazione) né *ex post* (a seguito di uso o consumo). E questo è un dato incontrovertibile, in quanto non tutti i pazienti possono vantare competenze tali da comprendere la composizione, le indicazioni terapeutiche o i rischi legati all'uso di qualsivoglia medicinale.

A ciò si può aggiungere che non vi è alcuno, tantomeno il professionista sanitario, che possa determinare *a priori* e con certezza quali siano gli effetti che un principio attivo (ossia la componente del medicinale dalla quale dipende l'azione curativa) possa produrre su ciascun organismo umano.

[(123)] G. A. AKERLOF, *The market for "lemons": Quality uncertainty and market mechanism*, in *Quarterly Journal of Economics*, 84 (3), pag. 488-500. Oppure, per le medesime ragioni e adottando i criteri propri della letteratura giuridica statunitense in materia di responsabilità da prodotto difettoso (*product liability*), i farmaci sono anche definiti come "*unavoidably unsafe products*"; in tal senso si consideri: P.H. O'NEILL JR., *Unavoidably Unsafe Products and the Design Defect Theory: An Analysis of Applying Comment K to Strict Liability and Negligence Claims*, in *William Mitchell Law Review*, 1989, p: 1049 ss.

È anche vero che le informazioni sul funzionamento e sulle destinazioni d'uso di ciascun medicinale, così come le possibili reazioni avverse o gli effetti collaterali, sono disponibili al pubblico. Tutte le informazioni utili, quali la composizione del farmaco, la posologia, le possibili reazioni avverse e le controindicazioni, sono raccolte in un documento a corredo del prodotto, il cosiddetto "foglietto illustrativo"[(124)] , il quale, almeno nel territorio dell'Unione europea, è disponibile *online* sui siti ufficiali delle autorità competenti degli stati membri degli Stati in cui il prodotto è commercializzato[(125)].

Non vi è foglietto illustrativo che non preveda una sezione dedicata alle possibili reazioni avverse cagionate dalla somministrazione di un medicinale. Ciò equivale ad affermare che qualsiasi medicinale, quale che sia la sua efficacia terapeutica, è idoneo a produrre effetti dannosi per la salute umana. Vi è dunque un'asimmetria informativa tra il produttore e il consumatore intrinseca al mercato dei medicinali. Asimmetria che, contrariamente a quanto avviene in altri mercati nei quali la comprensione anche solo parziale delle informazioni del prodotto è sufficiente a rallentarne lo scambio, non impedisce alle aziende farmaceutiche di registrare profitti crescenti.

Si consideri infatti che il settore farmaceutico è uno dei più floridi in termini di profitti generati dalla commercializzazione dei prodotti finiti, soprattutto se si circoscrive l'analisi al territorio europeo e a quello statunitense[(126)]. Ne segue una profonda attenzione delle istituzioni e degli *stakeholder* di questi due territori in merito all'andamento del mercato dei medicinali: attenzione che si risolve spesso

[(124)] Che in Italia è conosciuto anche come "bugiardino". Il termine, che pure si presterebbe all'ironia, è in realtà significativo della percezione che il consumatore ha delle informazioni condivise nel foglietto illustrativo.

[(125)] In Italia è l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Per alcune considerazioni sul foglietto illustrativo come strumento di comunicazione al consumatore si considerino i seguenti contributi: A. CIONI, *L'influenza indiretta del diritto europeo: il caso dei danni cagionati dai prodotti pericolosi. Spunti per una riscoperta dell'articolo 2050 c.c*., in *Rivista di Diritto Civile*, 2023, p.: 956 e ss.; F. CAFAGGI, *Product safety, private standard-setting and information networks*, in F. CAFAGGI e H. MUIR WATT (a cura di), *The Regulatory Function of European Private Law*, Cheltenham, 2009; A. FUSARO, *Effetto avverso del farmaco: obblighi informativi e responsabilit*à, in *La Nuova Giurisprudenza Civile Commentata*, 2021, p.: 1145 e ss. Sul ruolo delle agenzie nell'ambito della responsabilità da prodotto difettoso si consideri O. O. CHEREDNYCHENKO, *Regulatory Agencies and Private Damages in the EU: Bridging the Gap between Theory and Practice*, in *Yearbook of European Law*, 2021.

[(126)] E. MONTELIONE, *Farmaci e persona nel diritto privato*, Morlacchi Editore, Perugia, 2008. M. K. KYLE e F.S. MORTON, *Markets for pharmaceutical products*, in *Handbook of health economics*, Vol. 2., Elsevier (Oxford), 2011, pag. 763-823.

nell'adattamento delle previsioni che ne regolano il funzionamento a logiche di competitività e di profitto.

La logica del profitto è una guida utile alla comprensione del mercato farmaceutico, essa è infatti forza motrice delle strategie poste in essere dalle aziende farmaceutiche e i cui effetti saranno oggetto dei capitoli successivi. Queste dinamiche di mercato possono dirsi positive laddove seguano l'equazione in ragione della quale ad un maggior profitto corrispondono nuovi investimenti e quindi nuove cure per i pazienti; mentre hanno un'accezione negativa quando producono effetti dirompenti misurabili in termini di (in)sostenibilità economica (si pensi alle modalità di approvvigionamento dei medicinali ad opera dei sistemi sanitari nazionali), di (in)sostenibilità etica (sulla possibilità per i pazienti di accedere alle terapie salvavita) e di (in)sostenibilità ambientale (si consideri l'impatto che la produzione di medicinali, e pertanto di componenti artificiali e chimiche, ha sull'ambiente).

1.2. ALCUNE PECULIARITÀ DEL MERCATO FARMACEUTICO

1.2.1. *Costi di imitazione e controllo centralizzato*

La logica del profitto è utile a tracciare gli elementi discretivi e le peculiarità del mercato farmaceutico. Limitandoci, per quanto concerne queste prime considerazioni a quello europeo, questo si distingue dagli altri settori commerciali essenzialmente sotto due profili. In primo luogo, i costi di produzione dei medicinali sono considerevolmente inferiori a quelli di sviluppo (la cosiddetta fase di *research and development*, conosciuta anche con l'acronimo R&D). Ciò significa che, i cosiddetti "costi di imitazione" (*imitation cost*)[(127)] sono tali da rappresentare un incentivo per i *competitor* di coloro che hanno immesso per primi sul mercato un medicinale (il cosiddetto "farmaco di riferimento" o *originator*) a produrne imitazioni, o meglio farmaci-copia (i cosiddetti "generici"). Questa eventualità è regolata, in particolare per quanto riguarda la protezione della proprietà industriale e la prevenzione rispetto all'interferenza di terzi nello sfruttamento economico dei dati raccolti durante le

(127) Come osservano gli autori M. A. LEMLEY, D. L. BURK, *Policy levers in patent law*, in *Virginia Law Review*, 2003, p.: 1584: ‹‹*The importance of patent protection is not simply a linear function of R&D cost, however. Rather, it is dependent on the ability of an inventor to appropriate the returns from her invention through means other than patent law. Appropriability is itself an amalgam of a complex set of variables, many of which are themselves industry-specific. One such variable is the cost and speed of imitation*››.

attività di ricerca e sviluppo e dei prodotti finiti[128]. Così, se non vi fossero istituti a tutela delle aziende farmaceutiche produttrici di *originator*, non vi sarebbero società disposte ad investire nella ricerca e nello sviluppo. In secondo luogo, la disciplina del diritto del farmaco è connotata da un controllo pubblico centralizzato. Ciò vale a significare che la pubblica amministrazione (*latu sensu* intesa, e pertanto includente anche le istituzioni europee) ha un controllo, anche in termini di vigilanza e monitoraggio, sull'intera catena produttiva e distributiva dei medicinali. Infatti, nell'Union europea non vi è azienda farmaceutica che possa legittimamente commercializzare un medicinale senza aver previamente ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità competente:

> ‹‹Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 [...]››[129].

1.2.2. *Le procedure per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio*

Nessuna azienda farmaceutica può commercializzare sul territorio dell'Unione europea un medicinale senza aver ottenuto dall'autorità competente l'autorizzazione all'immissione in commercio (altrimenti indicata con l'acronimo AIC). Per ottenere tale autorizzazione l'azienda farmaceutica può accedere a diverse procedure: (i) decentrata, (ii) centralizzata; e (iii) di mutuo riconoscimento.

La procedura decentrata, o nazionale, segue la disposizione della Direttiva 2001/83/CE, così come attuata in ciascuno stato membro (e in Italia con il con decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219). Laddove la procedura abbia esito positivo, l'azienda titolare dell'AIC è legittimata a commercializzare il medicinale sul territorio nazionale. L'autorità competente in Italia per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)[130].

---

[128] M. K. KYLE, *Competition Law, Intellectual Property and the Pharmaceutical Sector*, in *Antitrust Law Journal*, Vol. 81, n. 1, 2016, p. 1-36. Si consideri anche F. MASSIMINO, *Vaccini, brevetti e Big Pharma tra profitto, sostenibilità e diritto alla salute*, in *Il Diritto Industriale*, 2021, p.: 232 e ss.

[129] Articolo 6, para. 1 della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

[130] La competenza di AIFA in materia è esclusiva, come ribadito recentemente dalla sentenza del Consiglio di Stato sez. III, 21/06/2022, n.5085 rispetto all'ingerenza delle regioni rispetto alle

La procedura centralizzata è disciplinata dal Regolamento (CE) 726/2004 e prevede il coinvolgimento dell'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency* - EMA) e della Commissione europea, organo in ultima analisi competente al rilascio della AIC[(131)]. La procedura in parola, a differenza della procedura decentrata, legittima alla commercializzazione su tutto il territorio dell'Unione europea e dello Spazio Economico Europeo (SEE – ossia incluse, al novero degli stati membri dell'unione europea, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia).

Infine, vi è la procedura di mutuo riconoscimento, la quale consente l'utilizzazione dei dati adoperati e condivisi con le autorità nazionali competenti nel contesto della procedura decentrata, per ottenere l'estensione dell'autorizzazione nazionale ad altro paese dell'Unione europea o dello Spazio Economico Europeo.

Il fine di ciascuna delle procedure è quello di valutare la qualità e sicurezza dei medicinali. La valutazione ha carattere tecnico-scientifico, nella misura in cui prevede, a differente titolo e in ragione della categoria di medicinale per il quale si chiede l'autorizzazione (si pensi alle competenze richieste per lo sviluppo dei farmaci pediatrici) il coinvolgimento di consulenti ed esperti del settore. La valutazione è essenzialmente fondata sulla documentazione fornita e condivisa dall'azienda farmaceutica richiedente l'autorizzazione in sede di presentazione della domanda di avviamento della procedura. Ossia le autorità competenti che coadiuvano la procedura autorizzativa (*melius*, quelle che raccolgono e impiegano le competenze tecnico scientifiche, ossia l'EMA nella procedura centralizzata e AIFA per la procedura decentrata in Italia)[(132)] non compiono studi o sperimentazioni cliniche sull'efficacia, qualità e sicurezza del farmaco.

---

competenze attribuite all'agenzia: ‹‹[...] le funzioni relative al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, alla loro classificazione, alle relative indicazioni terapeutiche, ai criteri delle pertinenti prestazioni, alla determinazione dei prezzi, al regime di rimborsabilità e al monitoraggio del loro consumo spettano esclusivamente all'Aifa, con la conseguenza che le Regioni non possono adottare provvedimenti che attengano all'appropriatezza, prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci che si sovrappongano a valutazioni già compiute a livello nazionale dall'Aifa, in quanto attinenti ai livelli essenziali di assistenza››.

(131) L'articolo 3 para. 1 del Regolamento (CE) 726/2004 riproduce statuisce il medesimo principio espresso all'articolo 6, para. 1 della Direttiva 2001/83/CE: ‹‹Nessun medicinale [...] può essere immesso in commercio nell'Unione senza un'autorizzazione rilasciata dall'Unione secondo il disposto del presente regolamento››.

(132) Sul ruolo e sulle competenze delle Agenzie, e in special modo delle agenzie europee nei processi decisionali delle istituzioni europee si legga V. SALVATORE, *Le Agenzie tra Unione Europea e Stati membri. Oltre la sussidiarietà*, in V. SALVATORE (a cura di) *Le Agenzie dell'Unione europea,*

È opportuno chiarire sin d'ora che le autorità competenti non si limitano a una semplice lettura delle informazioni fornite dall'azienda richiedente l'autorizzazione, ma conducono un'analisi critica della documentazione presentata. Questo processo culmina nella pubblicazione di un parere che supporta la decisione della Commissione di concedere o negare l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco.

Più semplicemente le agenzie sono incaricate di valutare l'efficacia, la qualità e la sicurezza dei medicinali, basandosi sui risultati delle sperimentazioni cliniche e sulle pubblicazioni scientifiche disponibili riguardanti l'uso del prodotto oggetto della procedura. Ai fini dell'espressione di un parere positivo o negativo, adottano il criterio del bilancio rischio/beneficio (*risk-benefit balance*). Ossia, consapevoli del fatto che qualsiasi medicinale possa produrre al contempo effetti benefici e reazioni avverse sull'organismo umano, gli esperti coinvolti nella procedura sono tenuti a compiere un bilanciamento degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi che lo stesso possa provocare sulla salute del paziente, sulla salute pubblica e sull'ambiente[(133)].

1.2.3. *La procedura autorizzativa per i farmaci per il trattamento delle malattie rare*

Vi sono medicinali per i quali non è possibile ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata o di mutuo riconoscimento. Per essi[(134)] si deve procedere mediante procedura centralizzata. La

---

Profili istituzionali e tendenze evolutive, Jean Monnet Centre of Pavia, Pavia, 2011; o sempre dello stesso autore V. SALVATORE, *Le agenzie europee. Un nuovo strumento di governance per l'Unione*, in AA.VV. *L'Unione europea e la società europea. Contributo del Polo Interregionale di Eccellenza Jean Monnet di Pavia al Rapporto Gonzàlez*, Pavia, 2010, p.: 45 e ss.

(133) Sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio si incardinano pressoché la totalità dei contenziosi in materia di responsabilità da prodotto difettoso farmaceutico. La giurisprudenza e la letteratura in materia sono sterminate. Di seguito una selezione di contributi: L. NOCERA, *Responsabilità per danno da farmaco tra gestione del rischio e ruolo delle informazioni*, in *Danno e Responsabilità*, 2022, p.: 680 e ss.; F. PIAIA, *Responsabilità del produttore di farmaci e dovere di informativa, tra "tutela consumeristica" e art. 2050 c.c.*, in *Danno e Responsabilità,* 2021, p.: 714 e ss.; G. GUERRA, *Responsabilità per danno da farmaco e da vaccino: un rapporto genere a specie?*, in *Danno e Responsabilità*, 2010, p.: 999 e ss.; G. PONZANELLI, *Armonizzazione del diritto v. protezione del consumatore: il caso della responsabilità del produttore*, in *Danno e Responsabilità*, 2002, p.:725 e ss.; E. MENGA, *Responsabilità da farmaco difettoso: il delicato equilibrio tra tutela della salute e la salvaguardia delle esigenze della produzione,* in *Danno e responsabilità*, 2016, p.: 41 e ss.; F. CAROCCIA, *La responsabilità per la produzione di farmaci e dispositivi medici*, in G. ALPA (a cura di), *La responsabilità del produttore*, Milano, 2019, p.: 526; R. MONTINARO, *Responsabilità del produttore di farmaci, art. 2050 c.c. e gestione precauzionale del rischio*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2019, p.: 1587 ss.

(134) Elencati all'allegato I (*Medicinali che devono essere autorizzati dall'Unione*) del Regolamento (CE) n. 726/2004

ragione sottesa a tale selezione operata dal legislatore europeo è fondata su due ordini di ragioni. I medicinali in questione richiedono studi approfonditi anche nel periodo successivo all'immissione in commercio e, trattandosi per larga parte di farmaci altamente tecnologici e perlopiù salvavita, debbono essere messi nella disponibilità dei pazienti sull'intero territorio europeo nel minor tempo possibile. È infatti evidente che l'adozione delle procedure decentrate o di mutuo riconoscimento implicherebbero delle tempistiche dilazionate per la commercializzazione di tali beni.

Tra i medicinali che debbono essere necessariamente autorizzati con procedura centralizzata figurano i medicinali per il trattamento delle malattie rare (i cosiddetti "farmaci orfani" (*orphan drug*)). I farmaci orfani, come si è avuto modo di anticipare nelle premesse, sono medicinali destinati a *cluster* ridotti di pazienti affetti da malattie altamente invalidanti. Un numero ridotti di pazienti implica un quantitativo di dati a disposizione, sia per quanto riguarda quelli prodotti nelle fasi delle sperimentazioni cliniche sia per quanto riguarda quelli ottenibili nel periodo successivo alla commercializzazione, ridotto, se comparato con quello dei farmaci autorizzati destinati al grande pubblico. Ciò significa che vi sono meno informazioni a disposizione delle autorità al fine di compiere il bilanciamento mediante il criterio rischio/beneficio sull'efficacia e sicurezza del farmaco. Il controllo centralizzato dei medicinali riduce l'inefficienza causata dalla dispersione dei dati tra le autorità nazionali. Inoltre, la procedura centralizzata consente il coinvolgimento di esperti provenienti da diversi paesi, garantendo un livello elevato e uniforme di competenze nella valutazione dei farmaci.

1.2.4. *La procedura centralizzata*

La procedura centralizzata è coordinata dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA)[135] e si conclude con il rilascio del provvedimento autorizzativo della Commissione europea. Come anticipato, la valutazione compiuta dall'Agenzia è di natura tecnico-scientifica e, pertanto, essa è coadiuvata, almeno per quanto concerne i medicinali per uso umano, da un comitato interno alla stessa: il Comitato per i medicinali per uso umano (*Commitee for Medicinal Product for Human Use*,

[135] Articolo 55, paragrafo 2 del Regolamento (CE) n. 726/2004: ‹‹L'Agenzia è responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche esistenti messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano e dei medicinali veterinari››.

CHMP)[136]. Il Comitato è composto da esperti indipendenti del settore farmaceutico (due per ciascuno stato membro dell'Unione europea e del EFTA (*Associazione europea di libero scambio*) - SEE (ossia Islanda, Norvegia e Liechtenstein, con esclusione della Svizzera)), ed è responsabile della pubblicazione del parere (*opinion*) prodromica al rilascio o al diniego dell'autorizzazione all'immissione in commercio[137].

In breve, la procedura in parola ha una durata ordinaria (ordinaria in quanto a seconda delle tipologie di medicinali e dell'interesse della salute pubblica possono esservi accelerazioni che ne riducono la durata di 60 giorni)[138], salvo interruzioni (*clock stop*), di 210 giorni[139]; e si sviluppa come segue: all'atto della presentazione della domanda di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, l'azienda farmaceutica interessata al provvedimento autorizzativo (*applicant*) deposita la documentazione necessaria (il cosiddetto "dossier") affinché il CHMP possa dare inizio alla valutazione sull'efficacia, sulla qualità e sulla sicurezza del medicinale per il quale si procede. All'interno del CHMP, al contempo e in vista dell'avviamento della procedura *tout court*, sono nominati un relatore (*rapporteur*) e un correlatore (*co-rapporteur*), appartenenti ciascuno a due stati differenti. Questi ultimi nei primi 120 giorni dalla presentazione della domanda preparano dei rapporti (*report*) indipendenti che presentano al CHMP (e ad altro comitato interno all'EMA: il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC)) insieme ad una lista di domande (ove necessarie) di chiarimenti da presentare all'*applicant*. I report sono soggetti a *peer review* e restituiti al relatore

[136] Articolo 56, paragrafo 1, lettera a) del Regolamento (CE) n. 726/2004: ‹‹L'Agenzia è composta: [...] a) dal comitato per i medicinali per uso umano, incaricato di elaborare i pareri dell'Agenzia su qualsiasi questione riguardante la valutazione dei medicinali per uso umano››.

[137] Le competenze del CHMP sono stabilite dall'articolo 5 del Regolamento (CE) n. 726/2004: ‹‹[...] il comitato per i medicinali per uso umano ha il compito di formulare il parere dell'agenzia su qualsiasi problema di ammissibilità dei fascicoli presentati secondo la procedura centralizzata, di rilascio, modificazione, sospensione o revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano, secondo le disposizioni del presente titolo, nonché di farmacovigilanza. Ai fini dell'adempimento dei suoi compiti di farmacovigilanza, compresi l'approvazione di sistemi di gestione del rischio e il monitoraggio della loro efficacia previsti a norma del presente regolamento, il comitato per i medicinali per uso umano si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza [...]››.

[138] In tal caso si parla di "*early access*". Si consideri per una panoramica dell'argomento, diventato di grande interesse soprattutto durante la pandemia da Covid-19, la pagine di EMA: *support for early access* (Support for early access | European Medicines Agency (EMA)).

[139] Articolo 6, paragrafo 3 del Regolamento (CE) n. 726/2004.

e al correlatore. Le domande di chiarimento rispetto alla veridicità e accuratezza delle informazioni condivise e contenute nel dossier vengono inoltrate all'*applicant*. La procedura si interrompe dunque al centoventesimo giorno (il primo *clock stop*) affinché l'azienda farmaceutica possa rispondere alle domande formulatele (l'interruzione può durare alcuni mesi, dai tre ai sei).

Ricevute le risposte dall'*applicant* la procedura si ravvia. Il *rapporteur* e il *co-rapporteur* valutano le risposte e, a seguito di ulteriore revisione del CHMP e del PRAC, possono formulare entro il centottantesimo giorno dall'inizio della procedura (sessanta giorni dalla prima interruzione) ulteriori domande. In tal caso la procedura si interrompe per una seconda volta (secondo *clock stop*). Conclusosi il periodo di interruzione (di una durata variabile sino a due mesi), entro i trenta giorni successivi dalla consegna delle risposte, ossia entro il giorno duecentodieci dalla presentazione della domanda escluse le interruzioni, il CHMP pubblica il parere con il quale si raccomanda sulla concessione o diniego dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il parere positivo contiene anche la formulazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Summary of product characteristics* – SmPC, destinato ai professionisti sanitari), l'etichettatura e il foglietto illustrativo (destinato ai pazienti). In caso di parere negativo, l'*applicant* può accedere ad una procedura di riesame, prima che la Commissione europea, ricevuta l'*opinion*, decida sul provvedimento di rilascio o diniego del provvedimento autorizzativo.

1.2.5. *I farmaci orfani: frontiera della ricerca scientifica*

I farmaci orfani (o meglio, come si avrà modo di spiegare nel prosieguo, designati tali) sono autorizzati (solo) con procedura centralizzata. Su di essi vi è un controllo pervasivo su tutto il territorio dell'Unione europea, dalla loro ideazione sino alla commercializzazione e oltre. La decisione di consentire la commercializzazione esclusivamente attraverso la procedura centralizzata è stata determinata dalle stesse considerazioni che hanno portato il legislatore europeo a preferire questa procedura per specifiche categorie di medicinali. Una di queste è quella di garantire un accesso uniforme su tutto il territorio dell'Unione europea della terapia salvavita. Se così non fosse, la commercializzazione dei farmaci orfani sarebbe condizionata dalle tempistiche, variabili, delle procedure autorizzative nazionali. Un'altra ragione è quella di procedere con un'analisi univoca dei dati sperimentali della terapia orfana.

La valutazione unica permette sia di coinvolgere nel procedimento valutativo i maggiori esperti in materia sul territorio europeo[140] sia di valorizzare i dati sperimentali a disposizione.

Invero, la difficoltà di giungere a diagnosi certe e il numero ridotto di pazienti registrati affetti da malattia rara, rendono i dati sperimentali dei farmaci orfani estremamente preziosi.

A tutela dei dati clinici e sperimentali e a beneficio dell'azienda farmaceutica che conduce la sperimentazione, trovano applicazione gli istituti per la tutela della proprietà industriale (ad esempio, la tutela brevettuale), che impediscono l'ingerenza di terzi nello sfruttamento economico derivante dalla condivisione di tali dati. La rarità dei dati è uno dei fattori determinanti dei prezzi per i medicinali orfani. Un altro fattore importante è il costo elevato della ricerca e dello sviluppo, dovuto al fatto che la sperimentazione e gli studi clinici dei medicinali orfani rappresentano esempi di innovazione nel campo della ricerca scientifica[141]. In questo contesto vengono adottate tecnologie altamente innovative che, tuttavia, non sempre conducono a risultati positivi per la sperimentazione clinica. Più semplicemente, le probabilità che la fase di ricerca e sviluppo di un medicinale orfano abbia successo – ossia si concluda con la commercializzazione di un prodotto finito – sono basse. Il costo finale dei farmaci orfani tende infatti ad assorbire anche parte dei costi sostenuti per i progetti non riusciti. In sintesi: elevati costi in ricerca e sviluppo (elevati in ragione del fatto che le malattie rare rappresentano la frontiera della ricerca scientifica) e un numero ridotto di consumatori (pazienti), determinano un incremento esponenziale del prezzo finale del medicinale[142].

---

[140] Si consideri che alcune malattie sono tanto rare da rendere complesso il coinvolgimento di un numero minimo di esperti in materia a livello nazionale.

[141] F. MASSIMINO, O. D'OVIDIO, *Terapie avanzate e proprietà intellettuale*, in *Il Diritto Industriale*, 2023, p. 244 e ss.

[142] Il legislatore europeo è consapevole di tale dinamica che è ben riassunta nel documento recentemente pubblicato dal Parlamento europeo a seguito della proposta di riforma della legislazione farmaceutica*: Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases* (Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases): ‹‹*Regarding costs of development of orphan medicines by the pharmaceutical industry, the Commission provides estimates in the evaluation, as most companies were unwilling to share information on their R&D costs. As such, based on figures in available literature, the costs of development of an orphan medicine range from €479 million to €725 million. Assumptions on R&D costs were made for the development of 21 products attributed to the regulation in the 2000-2017 period (see Section 2.1. in Annex 3 of the evaluation); these costs amounted to €11 billion. The costs of manufacturing, marketing, distribution and applicable taxes were estimated at €12.04 billion*››.

Tanto premesso, lo studio dei farmaci orfani, o meglio delle norme che ne regolano la produzione, l'immissione in commercio e la distribuzione, ingenera riflessioni volte a testare gli istituti giuridici a tutela del diritto alla salute e della tutela della ricerca scientifica e, più in generale, dei "diritti della persona". Nel prosieguo, si avrà modo di evidenziare come, in tale campo, siano frequenti le contraddizioni tra le *policy* (le finalità, le dichiarazioni di intenti, le analisi prospettiche) dei legislatori (europeo e nazionale) e l'applicazione concreta della disciplina in parola. Contraddizioni che sono foriere, in ultima analisi, di discriminazione dei pazienti affetti dalle malattie rare. Per compiere tali riflessioni sarà tuttavia necessario prendere familiarità con le norme europee e nazionali che regolano la vita dei farmaci orfani, dalla produzione alla commercializzazione. Si principierà dunque dalle fonti che regolano il diritto farmaceutico e, successivamente, dal lessico che lo contraddistingue.

2. LE FONTI

2.1. IL REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000 E LE PREVISIONI CHE REGOLANO LA COMMERCIALIZZAZIONE DEI FARMACI ORFANI

La disciplina dei farmaci orfani è principalmente raccolta nel Regolamento (CE) n. 141/2000. Altri profili, per il vero pochi e comunque ancillari o consequenziali alla commercializzazione del prodotto, sono appannaggio del legislatore nazionale. Tra questi, a titolo esemplificativo, figura l'articolo 12, comma 3 del decreto legge del 13 settembre 2012 n. 158, convertito con legge del 8 novembre 2012 n. 189 (la cosiddetta "Legge Balduzzi") ai sensi del quale l'azienda farmaceutica che sia in possesso del parere positivo del CHMP, può presentare la domanda all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) per la definizione del prezzo e rimborso del farmaco orfano, prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione europea.

La norma è finalizzata ad agevolare la commercializzazione del prodotto al fine di garantire la materiale e tempestiva disponibilità del farmaco orfano sul territorio nazionale. Invero, giova subito precisare, non è sufficiente l'autorizzazione all'immissione in commercio perché un farmaco orfano sia rimborsato dal sistema sanitario nazionale, ma è necessario che l'azienda titolare di tale autorizzazione avvii

con l'autorità nazionale competente (AIFA), la procedura di definizione del prezzo e del rimborso del medicinale[143].

Altra fonte nazionale è la Legge del 10 novembre 2021, n. 175 che introduce disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani. Di essa si può dire che rinvia al Regolamento (CE) n. 141/2000 e che, oltre ad introdurre previsioni di natura amministrativa e assistenziale, tale per cui si definiscono i benefici ai quali le persone affette da malattie rare (o ultra-rare) possono accedere, tradisce le modalità di finanziamento della ricerca e sviluppo dei farmaci orfani operata dal sistema sanitario italiano: ossia mediante l'allocazione di risorse pubbliche[144]. Vi sarà modo di tornare sulla normativa di dettaglio nazionale[145] e sull'approccio adottato dal legislatore italiano al fine di incentivare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani. Per quanto qui rileva, ossia nel contesto di considerazioni di natura introduttiva, è sufficiente constatare come gran parte della disciplina in parola sia demandata a fonte europea, un regolamento, che per sua natura è direttamente applicabile in ciascuno Stato membro e come, di conseguenza, la medesima disciplina sia calata in sistemi sanitari tra loro profondamente diversi.

2.2. LE COMPETENZE DELL'UNIONE EUROPEA IN MATERIA SANITARIA

La materia sanitaria dovrebbe essere appannaggio del legislatore nazionale. L'articolo 168 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE) (ex articolo 152 del Trattato che istituisce la Comunità europea (TCE)), stabilisce che: ‹‹L'azione dell'Unione, che completa le politiche nazionali, si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e affezioni e

[143] Incidentalmente, è d'uopo precisare che le norme per la definizione del prezzo e rimborso dei medicinali sono regolate da fonti nazionali. Il principio è statuito anche nelle fonti del diritto europeo; si consideri l'articolo 168, paragrafo 7 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, il quale stabilisce che: ‹‹L'azione dell'Unione rispetta le responsabilità degli Stati membri per la definizione della loro politica sanitaria e per l'organizzazione e la fornitura di servizi sanitari e di assistenza medica. Le responsabilità degli Stati membri includono la gestione dei servizi sanitari e dell'assistenza medica e l'assegnazione delle risorse loro destinate. [...]››. Ciò significa che gli Stati membri sono liberi di centralizzare le procedure per la definizione del prezzo e del rimborso dei medicinali, specialmente laddove questi siano offerti, come avviene in Italia, nel contesto di un sistema sanitario di matrice prevalentemente pubblica.

[144] Si consideri l'articolo 11 (*Finanziamento della ricerca sulle malattie rare e dello sviluppo dei farmaci orfani*) della Legge del 10 novembre 2021, n. 175.

[145] La disciplina italiana in materia di farmaci orfani non si limita ai due esempi proposti nel corpo del testo. Uno schema della normativa italiana in materia è proposto nell'Informativa sui farmaci orfani e relativi effetti della legge di bilancio 2019, pubblicata da AIFA e disponibile online al seguente indirizzo: https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Report-AIFA_Farmaci_orfani.pdf.

all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale››[146] e ancora ‹‹il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale e del Comitato delle regioni, possono anche adottare misure di incentivazione per proteggere e migliorare la salute umana, in particolare per lottare contro i grandi flagelli che si propagano oltre frontiera, misure concernenti la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, e misure il cui obiettivo diretto sia la protezione della sanità pubblica in relazione al tabacco e all'abuso di alcol, ad esclusione di qualsiasi armonizzazione delle disposizioni legislative e regolamentari degli Stati membri››[147].

La disciplina europea è dunque posta a completamento di quella nazionale e interviene nella misura in cui debbano essere applicate restrizioni alla libera circolazione delle persone e dei beni. Tali restrizioni sono poi applicate laddove siano finalizzate alla tutela della salute pubblica, che è bene giuridico prevalente rispetto all'applicazione dei principi di libera circolazione[148].

In questo contesto emerge una contraddizione apparente nelle politiche sanitarie promosse dall'Unione europea: sebbene la salute sia di competenza del legislatore nazionale, i sistemi sanitari nazionali regolano le interazioni tra pazienti e professionisti sanitari, nonché i servizi offerti e i beni. Eppure, le persone, i beni e i servizi devono, in linea di principio, circolare liberamente all'interno del territorio dell'Unione europea. In altre parole: ‹‹*we thus have a situation where national health care systems officially fall outside EU law, but elements relating to their financing, delivery and provision are directly affected by EU law*››[149].

I medicinali sono beni che necessitano di un elevato grado controllo a tutela dei consumatori. Considerazione della quale il legislatore europeo era consapevole quando ha stabilito, all'articolo 114 del TFUE (ex articolo 95 TCE), paragrafo 3 in materia di ravvicinamento delle legislazioni che: ‹‹La Commissione, nelle sue proposte [...] in materia di sanità, sicurezza, protezione dell'ambiente e protezione dei

[146] Articolo 168, para. 1 del TFUE.

[147] Articolo 168, para. 1 del TFUE.

[148] F. TRINCIA, *La tutela del diritto alla salute secondo la direttiva 2011/24/UE*, in *Lavoro Diritti Europa*, 2018.

[149] E. MOSSIALOS, et al., *Health systems governance in Europe: the role of European Union law and policy*, Cambridge University press, 2010, p. 5.

consumatori, si basa su un livello di protezione elevato, tenuto conto, in particolare, degli eventuali nuovi sviluppi fondati su riscontri scientifici››.

In ragione di tale previsione si spiega la motivazione per la quale le procedure per la commercializzazione dei medicinali abbiano sede tanto in un regolamento europeo, il riferimento è alla già menzionata procedura centralizzata e al Regolamento (CE) 726/2004, quanto in una direttiva, la Direttiva 2001/83/CE attuata con decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219 che disciplina la procedura decentrata o nazionale. Ciò significa, come si è avuto già modo di accennare, che un'azienda farmaceutica può ottenere per determinati tipi di medicinali o l'autorizzazione all'immissione in commercio a livelli centralizzato, con il risultato che laddove la procedura si concluda con esito positivo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio potrà commercializzare il medicinale sul territorio dell'Unione europea e dello Spazio Economico Europeo (SEE, ossia Islanda, Liechtenstein e Norvegia), o a livello decentrato, con l'effetto che il provvedimento in parola avrà efficacia solo entro i confini dello stato membro di riferimento.

Si è detto che i farmaci orfani possono essere autorizzati solo mediante procedura centralizzata. Il fondamento giuridico di tale decisione lo si può rinvenire, ancora una volta nella lettera dell'articolo 114 del TFUE, mentre le ragioni politiche sono esplicitate nei preamboli del Regolamento (CE) n. 141/2000: ‹‹nell'Unione europea state intraprese sinora solo azioni limitate per promuovere lo sviluppo dei medicinali orfani, sia a livello nazionale che comunitario; per poter sfruttare un mercato più ampio possibile ed evitare la dispersione di risorse limitate tali azioni trovano migliore riscontro se svolte a livello comunitario; un intervento comunitario è preferibile ad una serie di provvedimenti nazionali non coordinati fra loro, che possono dar luogo a distorsioni della concorrenza e creare ostacoli agli scambi intracomunitari››[(150)].

La motivazione alla base della centralizzazione della disciplina è di natura politica e cautelativa, considerando il rischio di fenomeni distorsivi delle dinamiche di mercato. È stato infatti ritenuto opportuno che un mercato come quello dei farmaci orfani potesse essere suscettibile di distorsioni della concorrenza e della libera circolazione dei beni. In assenza di una regolamentazione uniforme, si sarebbe potuta

[(150)] Preambolo n. 3 del Regolamento (CE) n. 141/2000.

creare una competizione tra i singoli Stati membri per attrarre i finanziamenti destinati alla ricerca e sviluppo dei farmaci orfani, ossia la maggior parte delle risorse allocate al settore farmaceutico per la ricerca e lo sviluppo, con conseguente preferenza nella fornitura dei medicinali per lo Stato che fosse riuscito a ottenere tali finanziamenti. Inoltre, il legislatore europeo, in una Decisione che anticipava di qualche mese l'approvazione del Regolamento (CE) n. 141/2000, osservava che un'azione congiunta a livello europeo avrebbe facilitato la condivisione delle informazioni scientifiche e dei dati clinici relativi alle malattie rare:

> ‹‹considerando che il programma contribuisce alla realizzazione degli obiettivi della Comunità [...] in quanto sostiene l'acquisizione di migliori conoscenze e di una migliore comprensione delle malattie rare, nonché una maggiore diffusione delle informazioni che le riguardano, e sviluppando azioni complementari rispetto agli altri programmi e azioni comunitari nonché alle iniziative direttamente connesse alla realizzazione dell'obiettivo del presente programma, evitando al tempo stesso le inutili duplicazioni››[(151)].

3. IL LESSICO DEL DIRITTO FARMACEUTICO

Oltre al sistema delle fonti la disciplina del farmaco è caratterizzata da un linguaggio tecnico. Per comprendere cosa sia, e in che cosa consista, un farmaco orfano, è necessario stabilire cosa sia un medicinale. Punto di partenza è la definizione, offerta dalla Direttiva 2001/83/CE (attuata in Italia con il Decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, il cosiddetto "Codice del farmaco"), di "medicinale": ‹‹a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica››[(152)]. Da questa definizione, in un rapporto di genere a specie, ne derivano altre fondate sulla composizione o caratteristica tecnica del medicinale. Le distinzioni sono molteplici, vi sono medicinali immunologici, medicinali per le terapie avanzate, medicinali

[(151)] Decisione n. 1295/1999/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999 che adotta un programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999-2003).

[(152)] Art. 1 (Definizioni), n. 2 Decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219.

omeopatici, radiofarmaci, medicinali derivanti dal sangue o dal plasma umani, medicinali vegetali.

Altra distinzione, non strettamente basata sulle caratteristiche tecniche o sulla composizione del prodotto, è quella tra medicinali cosiddetti *originator* e generici. Gli *originator* sono i medicinali per i quali l'azienda farmaceutica ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio; mentre i "generici" sono medicinali che hanno la medesima composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive degli *originator* (medicinali già commercializzati), ossia ne sono una copia[153]. La differenza che intercorre tra le due tipologie di medicinali non è dunque strutturale, essendo identici, ma formale. Invero l'azienda farmaceutica che desideri ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale di nuova costituzione (*originator*) deve fornire all'autorità competente, nel contesto della procedura per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dal fatto che questa sia centralizzata o decentrata, i risultati delle prove pre-cliniche e delle sperimentazioni cliniche, affinché se ne possa valutare, secondo il criterio rischio beneficio, gli effetti sulla salute umana (ossia, più semplicemente l'occorrenza di potenziali, e comunque statisticamente rilevanti, reazioni avverse). Non così per le aziende che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici. Queste possono fare affidamento sui dati già offerti dall'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'*originator*, beneficiando così di una procedura semplificata. Non solo, non dovendo queste ultime presentare all'autorità competente i dati clinici prodromici alla valutazione secondo il criterio del rischio beneficio, le aziende genericiste non debbono sostenere i costi per la ricerca e lo sviluppo.

(153) Per la definizione di "medicinale generico" si veda l'articolo 10, para. 2 della Direttiva 2001/83/CE: ‹‹un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate››.

4. LA TUTELA DEGLI *ORIGINATOR*

4.1. LA DIALETTICA TRA *ORIGINATOR* E GENERICISTI: LA CONDOTTA DEI CONSUMATORI

Molto si può dire del mercato dei farmaci prendendo spunto dalla dialettica tra le aziende produttrici di farmaci *originator* e aziende produttrici di generici (che d'ora in avanti chiameremo anche i "genericisti"). A fronte dei vantaggi di natura procedurale che sono attribuiti a produttori di generici, l'ordinamento prevede forme di tutela per coloro che intendono commercializzare un prodotto di nuova composizione. L'ingresso sul mercato dei farmaci generici altera infatti, almeno in potenza, le dinamiche di mercato. Incidentalmente si dice che tale alterazione del mercato sia potenziale in quanto si rileva nei consumatori una resistenza all'acquisto dei generici. I consumatori tenderebbero infatti a preferire e ad acquistare il farmaco *originator* anche a seguito della commercializzazione della sua copia[(154)]. Trattasi di una condotta (individuale e sociale) irrazionale – ancora una volta i farmaci generici sono identici e meno costosi rispetto agli *originator* – che deriverebbe principalmente dall'abitudine (una volta acquistato un medicinale il paziente non si interroga sulla possibile commercializzazione di una sua copia), dalla (falsa) percezione di maggior efficacia e sicurezza e dall'ignoranza (anche derivante dall'assenza di segnalazioni compiute dai medici curanti) dell'esistenza in commercio dei farmaci generici.

A ciò si aggiunga che in Italia, ad esempio, i medici curanti nel prescrivere medicinali hanno la facoltà, e non l'obbligo, di indicare nella ricetta anche la denominazione del farmaco generico. Più specificamente, l'articolo 15, comma 11-*bis* del d.l. 95/2012 recante, tra le varie disposizioni per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini, prevede che: ‹‹Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indica nella ricetta del Servizio sanitario nazionale la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a

[(154)] R. ARCARO, C. R. P. DA VEIGA, W. V. DA SILVA, C. PEREIRA DA VEIGA, *Attitude and purchase intention to generic drugs*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 2021, p. 4579.

base dello stesso principio attivo accompagnata dalla denominazione di quest'ultimo››[155].

La previsione è in linea con il principio di libertà prescrittiva del medico e, d'altro canto, anche negli altri paesi dell'Unione europea non si ravvisano norme che impongano al medico curante di preferire il farmaco generico all'*originator*[156]. D'altro canto, in Italia, il farmacista: ‹‹[...] è obbligato sulla base della sua specifica competenza professionale ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, il farmacista, su richiesta del cliente, è tenuto a fornire un medicinale avente prezzo più basso di quello del medicinale prescritto››[157]. Ossia il farmacista, salvo che il medico abbia espressamente dichiarato sulla ricetta che il farmaco non è sostituibile[158], e comunque a seguito di richiesta formulata da cliente, è tenuto a dispensare il farmaco copia generico[159]. Tale previsione, conosciuta

[155] Sul principio di libertà prescrittiva vi è ampia giurisprudenza amministrativa. Qui si menzionano le sentenze recenti più significative: (i) Cons. Stato, Sez. III, Sent., (data ud. 14/09/2017) 14/11/2017, n. 5251; e (ii) Cons. Stato, Sez. III, Sent., (data ud. 12/11/2015) 03/12/2015, n. 5476.

[156] Discorso differente deve essere fatto per gli stati extra-UE. Tra questi vi è l'India dove recentemente (2016) il *Medical Council of India* avrebbe modificato il *Indian Medical Council Regulation* (che equivarrebbe al codice etico professionale dei medici) introducendo una previsione che imponga una preferenza per la prescrizione dei generici: ‹‹*every physician should, as far as possible, prescribe drugs with generic names legibly and preferably in capital letters and he/she shall ensure that there is a rational prescription and use of drugs*››. V. ROY, P. RANA, *Prescribing generics: All in a name*, in *Indian J Med Res*, 147(5), 2018, p. 442-444. J. CHARAN, D. SAXENA, M. CHAUDHRI, S. DUTTA, R. J. KAUR, P. BHARDWAJ, *Opinion of primary care physicians regarding prescription of generic drugs: A Cross-sectional study*, in *J Family Med Prim Care*, 2021, p.1390-1398. Si consideri anche il contributo di G. GUERRA, *Recenti chiarimenti sulla prescrizione di farmaci biotecnologici: ruolo e responsabilità del medico in prospettiva comparatistica*, in *Responsabilità Civile e Previdenza*, 2018.

[157] Articolo 1 del d.l. 87/2005 Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale nonché in materia di confezioni di prodotti farmaceutici e di attività libero-professionale intramuraria.

[158] Il medico curante non è tenuto a giustificare le ragioni sottese alla dichiarazione di insostituibilità. Ma si ritiene che essa possa essere formulata in ragione di eventuali potenziali reazioni avverse (ad esempio una reazione allergica), agli eccipienti contenuti nel generico (che pure possono differire rispetto a quelli dell'*originator*).

[159] Si veda il contributo in materia di P. MINGHETTI, V. ZACCARA e L. ESPOSITO, *Limiti e responsabilità del farmacista nella sostituzione dei medicinali*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale (e del Diritto in campo sanitario)*, 2016, p.: 703 e ss.

e compendiata nei paesi anglofoni con il termine "*generic substitution*", trova oggi applicazione in undici stati membri dell'Unione europea[160].

Vi è, in sostanza, un intersecarsi di norme che, da un lato, incentivano la commercializzazione di generici (l'acquisto del quale, peraltro, laddove il farmaco fosse anche rimborsato dal servizio sanitario nazionale, comporterebbe una riduzione della spesa pubblica) e, dall'altro, altri istituti e tutele che tutelano le aziende *originator* dalla prematura commercializzazione dei generici; ritenendosi prematura in termini generali e indicativi la commercializzazione che preceda il ritorno dai costi di ricerca e sviluppo del farmaco.

Invero giova ripetere che i genericisti, in ragione della riduzione dei costi di ricerca e sviluppo del medicinale, che sono pressoché nulli, possono commercializzare i loro prodotti a prezzi considerevolmente inferiori rispetto a quelli degli *originator*. Se dunque gli *originator* non potessero vantare istituti che impediscano l'ingerenza di *competitor*, sarebbero disincentivati nell'allocazione di risorse finanziarie proprio per la ricerca e sviluppo dei medicinali, con la conseguenza che non vi sarebbe, o almeno sarebbe considerevolmente rallentata, la progressione nella ricerca scientifica.

4.2. LA TUTELA BREVETTUALE

La vita del farmaco principia dall'individuazione o scoperta di una molecola, di un principio attivo o di un processo di sintesi di una molecola nuova o esistente, sulla quale l'azienda farmaceutica investe al fine di addivenire, a seguito del completamento della fase di sperimentazione clinica, e quindi alla fase dedicata alla valutazione sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, alla commerciabilità del prodotto finale. Tra la scoperta della molecola e la commercializzazione del prodotto finale decorrono anni. Anni durante i quali il progetto di ricerca e sviluppo può fallire (nella misura in cui la sperimentazione non produce gli effetti sperati in relazione al rapporto rischio-beneficio, che è condizione di commerciabilità del farmaco) o terzi possono appropriarsi dei dati o delle risultanze della sperimentazione, avviando così una competizione a chi riesca, per primo, ad ottenere l'autorizzazione alla

[160] O. J. WOUTERS, P. G. KANAVOS, M. MCKEE, *Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes, and spending*, in *The Milbank Quarterly*, 95(3), 2017, p. 554-601. Si consideri anche A. S. PASHA, *Generic substitution laws and combination products*, in *Food & Drug Law Journal*, 2023, p.: 215 e ss.

commercializzazione del medicinale[161]. Per ovviare a tale circostanza, l'azienda farmaceutica che sviluppa e produce un farmaco innovatore (*originator*), può beneficiare della tutela dei diritti di proprietà intellettuale[162].

I diritti di proprietà intellettuale tutelano le creazioni intellettuali e sono convenzionalmente articolati in due sottoinsiemi: il diritto d'autore e il diritto di proprietà industriale. Il primo tutela le opere letterarie e artistiche, il secondo le invenzioni, i marchi i disegni e i modelli industriali. Le invenzioni, che sono quelle che poi rilevano nel contesto del mercato farmaceutico, sono tutelate dai brevetti, titoli in forza dei quali è costituito un diritto di "privativa industriale"[163], ossia un monopolio temporaneo di sfruttamento sull'oggetto del brevetto consistente nel diritto (esclusivo) di attuare e realizzare l'invenzione e di trarne profitto. L'invenzione può essere definita come una creazione intellettuale costituita dalla soluzione di un problema tecnico o come l'ideazione di un modo di operare per ottenere un risultato[164]. Più semplicemente, vi sono invenzioni di prodotto, dove l'oggetto del brevetto è un bene materiale, le invenzioni di processo o di procedimento dove oggetto è l'insieme di azioni che portano alla creazione di un prodotto, e le invenzioni d'uso, ove l'aspetto innovativo concerne l'utilizzo che si fa del bene materiale.

Le aziende *originator*, attraverso l'adozione di tali formule, proteggono ogni aspetto dello sviluppo del prodotto farmaceutico. Ciò include il processo produttivo, le macchine utilizzate nel medesimo, le composizioni chimiche e le modalità di somministrazione. Tale protezione stratificata assicura la tutela di qualsiasi forma di *know-how* o competenza (il cui valore sia quantificabile in termini di valore economico) nel processo industriale.

---

[161] Si vedrà infatti nel paragrafo successivo come con l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare acceda ad altre forme di tutela volte ad escludere i *competitor* dal mercato.

[162] Sono molti i contributi in materia, si considerino: F. MASSIMINO, *I farmaci generici fra concorrenza e tutela brevettuale*, in *Il Diritto Industriale*, 2009, p. 405 e ss.; G. F. FERRARI, *Il diritto farmaceutico crocevia della giurisprudenza europe*a, in *Diritto pubblico comparato europeo*, 2004.

[163] G. SENA, *Privative Industriali*, in *Enciclopedia del diritto*, Vol. XXXV, Milano, 1972, p. 595.

[164] Si rinvia ai contributi di F. MASSIMINO, *Brevetto per invenzione industriale*, in *Digesto*, IV Edizione, Discipline Privatistiche – Sezione Commerciale, Aggiornamento, Torino, 2000, p.: 155 e ss. M. VENTURIELLO, *Brevetto per invenzioni industriali (II agg.)*, in *Dig. Disc. Pubbl*., Torino, UTET, 2009. G. SENA, *Brevetto per invenzioni industriali*, in *Dig. Disc. Pubbl*., Torino, UTET, 1987.

Le norme che regolano i brevetti sono state, nel tempo, armonizzate a livello globale[165]. Ci sono accordi internazionali attraverso i quali gli Stati membri si sono impegnati a standardizzare le normative nazionali relative ai diritti di proprietà intellettuale. Questa armonizzazione è stata necessaria a seguito del fenomeno della globalizzazione, poiché la mancanza di uniformità nelle regole di protezione delle invenzioni ostacolava la libera circolazione dei beni e delle competenze. Tale fenomeno ha avuto poi maggior impatto su taluni settori commerciali, uno dei quali è proprio quello farmaceutico.

Si pensi che, prima di questa opera di standardizzazione globale, in Italia, così come in altri paesi dell'Unione europea, era esclusa la brevettabilità dei farmaci. La prima legge italiana in materia di brevetti, ossia la l. 12 marzo 1855, n. 782[166], emanata dall'allora Parlamento subalpino aveva vietato la brevettazione dei prodotti farmaceutici in base all'argomentazione che, in tal modo, si sarebbe rallentata la ricerca in favore di speculazioni[167]. Principio, quello della non brevettabilità dei medicinali, ribadito nel r.d. del 26 giugno 1939, n. 1127[168] e venuto meno solo a seguito dell'intervento della Corte costituzionale, la quale con sentenza del 20 marzo

[165] Valgano a tal proposito le considerazioni di F. BENUSSI, *Brevetto (Convenzioni internazionali),* in *Digesto,* Discipline Privatistiche, Sezione Commerciale II, 1987, il quale nelle considerazioni introduttive del suo contributo scrive: ‹‹La protezione della proprietà industriale nella quale tradizionalmente sono compresi i diritti sulle invenzioni, sui modelli di utilità, sui modelli e i disegni ornamentali e sui marchi, oltre che sul piano nazionale è attualmente garantita da un sistema di Convenzioni internazionali che hanno lo scopo di tutelare i predetti diritti tenendo conto del moderno sviluppo dell'economia mondiale, del continuo ampliarsi degli orizzonti della produzione industriale e dell'estendersi e dell'intensificarsi delle relazioni economiche internazionali. L'ampliamento dell'area territoriale di utilizzazione dei diritti di proprietà industriale ha, in effetti, fatto avvertire la necessità di emanare una normativa rivolta alla cooperazione internazionale nel campo della proprietà industriale e alla tutela internazionale di essa. La cooperazione internazionale in tale campo, ripetutamente manifestata ed in proporzioni così considerevoli nelle Convenzioni che verranno menzionate, costituisce sicuramente uno degli esempi più felici ed efficienti di cooperazione fra Stati oltre che un sistema di indubbio progresso sociale››.

[166] Il riferimento è all'articolo 6 della legge 782/1855 il quale stabiliva che: ‹‹Non possono costituire argomento di privative: [...] I medicamenti di qualunque specie››. O come osserva in nota C. GALLI, *Il diritto della proprietà intellettuale di fronte alle sfide della pandemia*, in *Il Diritto Industriale*, 2021, p. 221:‹‹Si tratta di una *querelle* che, in Italia, affonda le sue radici addirittura nel XIX Secolo, quando proprio sulla base di un malinteso intendimento di tutelare la salute fu introdotto nella legge brevetti sarda (e da essa passò alla prima legge brevetti post-unitaria, per durare sino al 1978) il divieto di brevettazione dei farmaci contrastato in occasione della sua introduzione dallo stesso Cavour, allora Presidente del Consiglio del Regno di Sardegna, nel corso di un celebre dibattito tenutosi nel Parlamento Subalpino››.

[167] G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco: medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Cacucci, Bari, 2015, p. 301.

[168] Articolo 14, comma 1 del r.d. 1127/1939: ‹‹Non possono costituire oggetto di brevetto i medicamenti di qualsiasi genere, né i processi per la loro produzione››.

1978, n. 20 ha ritenuto la norma in parola in contrasto con gli articoli 9 e 41 della Costituzione. In tale sede la Consulta ha stabilito che la norma impeditiva della brevettabilità dei farmaci era di intralcio alla ricerca scientifica e, allo stesso tempo, fungeva da dissuasore dell'industria farmaceutica nell'effettuare investimenti nel campo della produzione dei medicinali[169] [170].

Il caso italiano non è stato l'unico, sino al 1990 gli ordinamenti portoghese, spagnolo e greco[171] non permettevano la brevettabilità dei prodotti farmaceutici, ciascuno per ragioni differenti ma tutte connesse al desiderio di evitare che vi fossero speculazioni in merito alle risultanze della ricerca scientifica[172].

L'introduzione di norme di matrice nazionale in materia di brevettabilità dei medicinali è andata di pari passo con l'armonizzazione della materia dei diritti di proprietà intellettuale. Armonizzazione che ha raggiunto una scala globale a seguito

[169] La sentenza della Corte costituzionale è di particolare interesse perché ripercorre le vicende legislative inerenti al divieto di brevettabilità dei farmaci. Di seguito alcuni dei passaggi più significativi: ‹‹La necessità di "promuovere" la ricerca (art.9 Cost.), cioè di predisporre per l'avvenire le condizioni idonee alla sua esplicazione ed al suo sviluppo, è in contrasto radicale con la deroga dell'articolo 14, primo comma, della legge n. 1127 del 1939. E ciò per almeno due ragioni, che sarebbero superabili soltanto se si conservasse una concezione non aggiornata della funzione del brevetto. In effetti si è fin qui contrapposto l'interesse dell'inventore a sfruttare in regime di esclusiva il suo ritrovato all'interesse della collettività ad una libera utilizzazione di questo: ma si dimentica con ciò che una delle finalità del conferimento dei diritti patrimoniali derivanti dalla brevettazione è quella di incentivare la ricerca, coprendo innanzitutto le ingenti spese che comporta la sua organizzazione ed il suo svolgimento. Spetterà poi all'autorità che stabilisce i prezzi valutare quale margine di guadagno, al di là della copertura di questi e di altri costi, debba spettare al titolare del brevetto. In altre parole, una volta superata dal progresso tecnico la fase "individualistica" dell'attività inventiva, è chiaro che o la ricerca è finanziata da organismi pubblici (come tendenzialmente avviene nel campo della ricerca pura), o il finanziamento della ricerca scientifico-tecnica si realizza anche mediante i diritti di brevetto, peraltro di temporanea durata. Inoltre, da un secondo punto di vista, il contrasto con l'art. 9 Cost. viene a coincidere con una specifica violazione dell'art. 3, primo comma, della Costituzione: in realtà l'art. 14, primo comma, non solo non concorre a promuovere la ricerca, ma pone in condizione di svantaggio le imprese che organizzano la ricerca stessa rispetto a quelle che si avvalgono, puramente e semplicemente, della possibilità di imitare le invenzioni altrui, realizzate in Italia ed all'estero. In definitiva, nell'ambito del nostro ordinamento, si verificano insieme la disincentivazione della ricerca e la violazione dell'art.3, primo comma, Cost., giacché vengono trattate in modo eguale situazioni profondamente diverse. Né si può riparare al trattamento eguale di situazioni diseguali con la fissazione autoritativa dei prezzi, perché questi, per intrinseca necessità, non possono certo essere differenziati a vantaggio dell'impresa che ha organizzato la ricerca da cui è derivata l'invenzione del prodotto farmaceutico o del processo di fabbricazione››.

[170] Si considerino i contributi di C. GALLI, *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in Rivista di diritto industriale, 1998, p.: 17 ss.; P. MARCHETTI, *Commento all'art. 1 legge invenzioni*, in AA.VV. *Revisione della legislazione nazionale in materia di brevetti per invenzioni industriali in applicazione della delega di cui alla legge 26 maggio 1978 n. 260. Commentario*, in *Nuove leggi civili*, 1981.

[171] Situazione che in Grecia si è prolungata sino al 7 ottobre 1992.

[172] D. ACQUAH, *Extending the Limits of Protection of Pharmaceutical Patents and Data Outside the EU–Is There a Need to Rebalance?*, in *IIC-International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 2014, 45(3), p. 256-286.

della sottoscrizione dell'*Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights* (meglio conosciuto con l'acronimo TRIPs). Il TRIPs è un accordo promosso dall'Organizzazione mondiale del commercio (OMC), che ha stabilito gli standard di tutela della proprietà intellettuale. Ad esso aderiscono anche i paesi dell'Unione europea i quali, a loro volta e congiuntamente ad altri stati del continente europeo (quali a titolo esemplificativo la Norvegia e la Turchia), hanno altresì aderito al *Convention on the Grant of the European Patents* (Convenzione sulla Concessione dei Brevetti Europei, anche definita con l'acronimo "EPC")[173], un trattato internazionale che ha istituito l'Organizzazione europea dei brevetti[174]. È in queste fonti che si rinvengono le regole generali per la tutela delle invenzioni. Nel TRIPs viene stabilita la durata della tutela garantita dai diritti di proprietà intellettuale, ossia un periodo di esclusiva di venti anni[175], o viene formalizzata la distinzione intercorrente tra brevetti di prodotto e di processo[176]. Distinzioni che vengono riprodotte, con specifico riferimento ai brevetti, anche nell'EPC[177].

Nel TRIPs si stabilisce che cosa possa essere oggetto di tutela brevettuale: ‹‹*[...] patents shall be available for any inventions, whether products or processes, in all fields of technology, provided that they are new, involve an inventive step and are capable of industrial application*››[178]; così come nell'EPC si ribadisce che: ‹‹*European patents shall be granted for any inventions, in all fields of technology,*

[173] Sul brevetto europeo si consideri il contributo di F. BENUSSI, *Brevetto Europeo*, in *Digesto*, Discipline Privatistiche, Sezione. Commerciale II, 1987, p.: 323 e ss.

[174] Per un'analisi accurata di come la disciplina del TRIPs sia coordinata con quella europea si legga il contributo di F. FERRARI, *La "guerra dei generici" e la competenza della Corte in relazione alle norme dell'Accordo TRIPs*, in *Rivista di Diritto Processuale*, 2008, p. 1739 e ss., ai quali si aggiungono per un'analisi congiunta dei profili di diritto industriale con quelli *antitrust*: R. PERDOLESI, M. GRANIERI, *Alcune considerazioni sui rapporti tra proprietà intellettuale e concorrenza nel settore farmaceutico, in Il Diritto Industriale*, 2002, p.: 379 e ss.; S. A. SINGHAM, *Competition Policy and the Stimulation of Innovation: TRIPS and the Interface Between Competition and Patent Protection in the Pharmaceutical Industry*, in *Brooklyn Journal of International Law*, 2000, p.: 363 e ss.

[175] Così prevede l'articolo 33 (*Term of Protection*) del TRIPs: ‹‹*The term of protection available shall not end before the expiration of a period of twenty years counted from the filing date*.

[176] Articolo 28, comma 1 del TRIPs: ‹‹*A patent shall confer on its owner the following exclusive rights: (a) where the subject matter of a patent is a product, to prevent third parties not having the owner's consent from the acts of: making, using, offering for sale, selling, or importing6 for these purposes that product; (b) where the subject matter of a patent is a process, to prevent third parties not having the owner's consent from the act of using the process, and from the acts of: using, offering for sale, selling, or importing for these purposes at least the product obtained directly by that process*››.

[177] Articolo 63 (*Term of the European patent*), comma 1: ‹‹*The term of the European patent shall be 20 years from the date of filing of the application*››.

[178] Articolo 27, comma 1 del TRIPs.

provided that they are new, involve an inventive step and are susceptible of industrial application››.

I requisiti di brevettabilità, a prescindere dal settore merceologico o commerciale di riferimento sono dunque: (i) la novità, (ii) l'originalità; e (iii) l'industrialità[(179)]. Requisiti ai quali si deve aggiungere, perché si ritiene implicito, la liceità.

Tanto considerato, nel settore farmaceutico i brevetti tipici, o quantomeno quelli più diffusi, sono quelli che tutelano il prodotto, che hanno ad oggetto un principio attivo, ovverossia la componente principale del medicinale, esclusi gli additivi, o la formulazione, ossia la composizione chimica del farmaco (ivi incluso dunque il principio attivo), o quelli che tutelano il processo produttivo in cui l'oggetto è il processo di sintesi della molecola. Tra questi si opera un'ulteriore distinzione, ossia quella tra *primary patents*, che tutelano proprio la molecola, il principio attico, la formulazione o il processo di sintesi della molecola, e i *secondary patents*[(180)], ossia quei brevetti aventi ad oggetto altri aspetti del farmaco, quale ad esempio, il dosaggio, le modalità di somministrazione o l'indicazione terapeutica (ossia la patologia per la quale il farmaco può essere trattato)[(181)].

Per quanto qui rileva, l'azienda farmaceutica *originator*, una volta ottenuto il brevetto, può beneficiare per un periodo di venti anni del diritto esclusivo di sfruttamento dell'invenzione. Periodo che tuttavia non è sufficiente all'azienda farmaceutica che ha sviluppato il farmaco *originator* a rientrare dai costi di ricerca e sviluppo del prodotto. Infatti, non è possibile commercializzare medicinali che non siano stati previamente autorizzati e il rilascio del brevetto precede, di anni, l'effettiva commercializzazione del prodotto. Non solo, indipendentemente dalla tipologia di brevetto, è importante notare che l'oggetto della tutela brevettuale può essere un

[(179)] È la medesima EPC a stabilire le eccezioni alla regola, ossia ciò che non può essere oggetto di brevetto, tra queste quelle che possono interessare ai fini della presente trattazione: (i) scoperte (*latu sensu* intese, nel testo originale "*discoveries*") (articolo 52, para. 2 lett. a) dell'EPC); (ii) invenzioni il cui sfruttamento commerciale sia contrario all'ordine pubblico e al buon costume (articolo 53, para. 1 lett. a) dell'EPC); (iii) varietà vegetali o animali o processi biologici per la produzione di piante e animali (articolo 53, para. 1 lett. b) dell'EPC); e (iv) metodi per il trattamento del corpo umano o animale mediante interventi chirurgici, terapie o altri metodi diagnostici (articolo 53, para. 1 lett. c) dell'EPC).

[(180)] B. N. SAMPAT, K. C. SHADLEN, *Secondary pharmaceutical patenting: A global perspective*, in *Research Policy*, 2017, 46(3), p. 693-707.

[(181)] Non è infrequente, infatti, che il medesimo farmaco venga utilizzato per il trattamento di differenti patologie.

processo o un prodotto che non necessariamente coincide con il prodotto finito commercializzato.

Per ovviare a tale circostanza, il legislatore europeo ha introdotto due strumenti di tutela ulteriore: la tutela regolatoria (la cosiddetta "*regulatory data protection*", di cui si tratterà nel paragrafo successivo), e i certificati di protezione complementare (*Supplementary Protection Certificate* o SPC)[182]. I due istituti sono tra loro interconnessi, invero gli SPC, disciplinati dal Regolamento (CE) n. 469/2009, sono certificati in ragione dei quali la tutela brevettuale può essere estesa per un periodo uguale al tempo intercorso tra la data di deposito del brevetto e la data del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ridotto di cinque anni[183]; e comunque per un periodo non superiore a cinque anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia[184]. Dunque, più semplicemente, mediante gli SPCs il periodo di tutela offerto dal brevetto può estendersi oltre la data di ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, data dalla quale, d'altro canto, decorre in parallelo il periodo di tutela regolatoria[185]. Condizioni per il rilascio del certificato complementare sono l'esistenza di un brevetto di base in vigore, il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio e il fatto che il medesimo medicinale non sia stato previamente oggetto di un certificato complementare[186].

I certificati di protezione complementare, tuttavia, offrono una protezione limitata in quanto coprono esclusivamente il prodotto che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio[187]. Pertanto, il contenuto del certificato potrebbe non coincidere esattamente con quello del brevetto di base. Questa discrepanza tra

---

[182] Per un'analisi dettagliata della materia si consideri M. SCUFFI, *I certificati complementari di protezione: l'evoluzione della giurisprudenza sui termini di prolungamento brevettuale e l'ambito di protezione*, in *Rivista di Diritto Industriale*, 2015, p.: 5 e ss.

[183] Articolo 13, para. 1 del Regolamento (CE) n. 469/2009.

[184] Articolo 13, para. 2 del Regolamento (CE) n. 469/2009.

[185] Le ragioni sottese all'introduzione dell'istituto sono spiegate nei preamboli del Regolamento (CE) n. 469/2009. Così rispettivamente i paragrafi 4 e 9: ‹‹(4) Attualmente, il periodo che intercorre fra il deposito di una domanda di brevetto per un nuovo medicinale e l'autorizzazione di immissione in commercio dello stesso riduce la protezione effettiva conferita dal brevetto a una durata insufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca [...] (9) La durata della protezione conferita dal certificato dovrebbe essere fissata in modo da permettere una protezione effettiva sufficiente. A tal fine, il titolare che disponga contemporaneamente di un brevetto e di un certificato deve poter beneficiare complessivamente di quindici anni al massimo di esclusività, a partire dalla prima autorizzazione di immissione in commercio nella Comunità del medicinale in questione››.

[186] Articolo 3 del Regolamento (CE) n. 469/2009.

[187] Articolo 4 del Regolamento (CE) n. 469/2009.

l'oggetto del brevetto e il loro utilizzo diffuso ha generato un incremento delle controversie legali, influenzando sia la disciplina brevettuale che quella della concorrenza di mercato[188]. Prova ne siano i casi *Actavis vs Sanofi*[189] e il caso *Actavis vs Boehringer Ingelheim*[190] che hanno imposto un'interpretazione restrittiva rispetto all'applicazione delle condizioni di rilascio dei certificati complementari. Circostanza che in effetti non sembra derivare dall'applicazione dell'istituto della tutela regolatoria (segue).

4.3. LA TUTELA REGOLATORIA

La tutela regolatoria (la "*regulatory data protection*") è l'istituto cardine del diritto europeo del farmaco e, per semplificarne l'esposizione, viene sintetizzata con la formula "8+2+1"[191]. In sostanza il soggetto titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco innovatore (*originator*), a far data dalla notifica dell'autorizzazione, beneficia di un periodo di otto anni di protezione dei dati rispetto alla condivisione con terzi potenziali *competitor*, ai quali si aggiungono un periodo di due anni di esclusiva di mercato rispetto alla commercializzazione del

---

[188] Si consideri la Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al comitato delle regioni sulla strategia farmaceutica per l'Europa del 25 novembre 2020 (disponibile *online* al seguente indirizzo: eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761).

[189] Causa C-443/12, Actavis Group PTC EHF and Actavis UK Ltd v Sanofi, 12 dicembre 2013, ove a paragrafo 26 è chiarito quanto segue: ‹‹[...] in circostanze come quelle del procedimento principale in cui, sul fondamento di un brevetto che protegge un principio attivo innovativo e di un'AIC di un medicinale che lo contiene in quanto principio attivo unico, al titolare di tale brevetto è già stato rilasciato un CPC per tale principio attivo, l'articolo 3, lettera c), del regolamento n. 469/2009 debba essere interpretato nel senso che osta a che, sul fondamento del medesimo brevetto, ma di un'AIC di un medicinale diverso contenente detto principio attivo in combinazione con un altro principio attivo che non è, in quanto tale, protetto da detto brevetto, al titolare di tale medesimo brevetto sia rilasciato un secondo CPC avente ad oggetto tale composizione di principi attivi››.

[190] Causa C-577/13, Actavis Group PTC EHF and Actavis UK Ltd v Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 12 marzo 2015. Per un commento alla sentenza si consideri il contributo di F. MASSIMINO, *La concessione del certificato di protezione supplementare: per la Corte di Giustizia ne bis in idem*, in *Il Diritto Industriale*, 2015, p.: 329: ‹‹[...] nella definizione del perimetro del certificato la Corte si attesta sull'affermazione di un principio di ne bis in idem, escludendo che esso possa essere rilasciato in relazione ad un'associazione che contenga un principio attivo che abbia già fruito in precedenza di una protezione estesa, qualora lo stesso venga associato ad un'altra sostanza di dominio pubblico, che non sia a sua volta lo specifico risultato inventivo immediatamente riconducibile al titolare dell'AIC della stessa combinazione››.

[191] L'istituto è solitamente accostato, ma solo per ragioni di vicinanza argomentativa, con le tutele offerte dal diritto industriale. Tuttavia brevetto e tutela regolatoria sono profondamente differenti. Si considerino: C. KOENIG, L. GHAZARIAN, *The Scope of Global Marketing Authorisations within the EU Legal Framework of Regulatory Data Protection for Reference Medicinal Products*, in *Zeitschrift für Stoffrecht*, 2013, p.:173-180; Z. ZEMŁA-PACUD, *A shifting paradigm of regulatory data transparency in Europe: How to reconcile the irreconcilable*, in *Improving Intellectual Property* 2023, p.: 330-339.

farmaco autorizzato, per un totale di dieci anni; periodo che può essere prolungato di un ulteriore anno laddove il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in pendenza del periodo di protezione dei dati, ossia nei primi otto anni, ottenga l'autorizzazione per la commercializzazione per una o più indicazioni terapeutiche.

Così recita l'articolo 14, paragrafo 11 del Regolamento (CE) n. 726/2004: ‹‹Fatto salvo il diritto relativo alla protezione della proprietà industriale e commerciale, i medicinali per uso umano autorizzati ai sensi del presente regolamento beneficiano di una protezione dei dati per la durata di otto anni e di una protezione della commercializzazione per la durata di dieci anni, che è prolungata, nell'ultimo caso, fino ad un massimo 11 anni se, durante i primi otto anni di tale periodo decennale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche le quali, nel corso della valutazione scientifica precedente alla loro autorizzazione, sono considerate apportare un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti››.

Più specificamente, durante il periodo di protezione dei dati l'azienda genericista non può aver accesso al *dossier* che l'azienda produttrice del farmaco innovatore ha depositato nel contesto della procedura per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Mentre nel periodo di esclusiva di mercato, il genericista, pur avendo a disposizione i dati per la produzione del farmaco copia, il che vale a dire che è nel possesso di quanto necessario per produrre il farmaco, non può commercializzarlo; o meglio, non può ottenere dall'autorità competente, che sia la Commissione se la procedura è centralizzata o altra autorità competente se la procedura è nazionale, l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tanto considerato si deve chiarire quali siano, se esistenti, le differenze con la tutela offerte dalla copertura brevettuale[(192)]. Entrambe permettono infatti al titolare del diritto di beneficiare di un'esclusiva volta, in entrambi i casi, ad escludere ingerenze di terzi rispetto alla commercializzazione di un bene che abbia caratteristiche simili o identiche.

[(192)] Una differenza, che però, come già argomentato, si ritiene non rilevante in questo contesto non rilevante, è la differente ascrizione degli istituti a diversi settori disciplinari. La tutela brevettuale è ascrivibile alle forme di tutela del diritto privato, la *regulatory data protection* a quelle del diritto pubblico. C. A. PIRIA, *Il "dossier" del medicinale tra diritto amministrativo e diritto industriale*, in *Il Diritto Industriale*, 2012, p.: 413 e ss.

Tuttavia, una prima distinzione pertiene all'oggetto della tutela: nel primo caso, ossia quello della tutela brevettuale, l'esclusiva può coprire il processo produttivo a ritroso sino alla composizione embrionale del prodotto (ossia la struttura chimica o il suo principio attivo), mentre la tutela regolatoria tutela i dati necessari ad accedere alla procedura autorizzative e il prodotto finito *tout court*.

È altresì vero che i due oggetti di tutela possono sovrapporsi. Nei dati necessari a presentare la domanda per l'ottenimento all'autorizzazione all'immissione in commercio può essere contenuto il *know-how* dell'azienda farmaceutica coperto da brevetto, ma il fatto che il prodotto sia l'evoluzione o la concretizzazione del *know-how* coperto da brevetto è prova del fatto che la tutela regolatoria offre una protezione superiore rispetto a quella industriale.

Quanto detto è dimostrato dal fatto che, e questa vale come seconda distinzione, la tutela regolatoria non è sindacabile. Più chiaramente, mentre la tutela brevettuale è foriera di contenzioso tra *competitor* rispetto alla paternità dell'invenzione o dell'oggetto del brevetto, così non avviene per la *regulatory data protection*. Ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio il *competitor* che non ha avviato previamente la procedura di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio si può limitare a rilevare *errores in procedendo* rispetto alla procedura autorizzativa del farmaco autorizzato, rivolgendo le proprie rimostranze nei confronti delle autorità competenti al rilascio del provvedimento autorizzativo. Mentre, d'altro canto, non può avviare alcun contezioso rispetto a chi beneficia della tutela regolatoria.

Altre distinzioni riguardano aspetti formali quali la modalità di ottenimento della tutela e la durata. Tuttavia, tutti questi aspetti, ivi compresa la dialettica tra la tutela regolatoria e quella brevettuale, sono stati discussi e argomentati nel sistema di origine della *regulatory data protection*: gli Stati Uniti[193].

[193] Queste considerazioni sono tratte da un articolo sui profili critici inerenti agli istituti speculari a quelli oggetto di analisi negli Stati Uniti: R. FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, in *Columbia J Law Arts*, 2016, p.: 53-103. L'autrice aggiunge ulteriori distinzioni, che si ritengono condivisibili, rispetto alla tutela brevettuale rispetto ai cosiddetti "*marketing rights*", quali appunto la tutela regolatoria. Invero i diritti di proprietà intellettuale non possono considerarsi "*self-executing*", ossia immediatamente esecutivi e applicabili, ma debbono essere esercitati. Così si esprime la Professoressa Feldman a p. 60 del suo contributo: ‹‹*Although marketing rights are focused on selling in the market, they are somewhat stronger than ordinary patent rights. First, patent rights are not self-executing. No district attorney, no federal agency will step forward to champion a patent holder's rights. If a patent holder wishes to exercise its right to exclude someone from selling the product, the patent holder must bring a lawsuit. In contrast, when a company receives marketing rights, the FDA enforces*

5. IL DIRITTO FARMACEUTICO STATUNITENSE

5.1. PREMESSE

Le norme europee che disciplinano la commercializzazione dei medicinali nell'Unione europea traggono in gran parte origine dall'ordinamento giuridico statunitense. Le somiglianze tra i due sistemi sono molteplici: è sufficiente considerare che anche negli Stati Uniti, così come nell'Unione europea, la commercializzazione dei farmaci richiede l'ottenimento di un'autorizzazione (*approval*). Tale autorizzazione è rilasciata da un ente governativo federale, la *Food and Drug Administration* (FDA), le cui competenze risultano in parte sovrapponibili a quelle dell'*European Medicines Agency* (EMA) [(194)].

I punti di contatto tra le discipline relative alla commercializzazione dei medicinali non si limitano alla struttura della procedura autorizzativa, ma comprendono anche le norme che regolano le sperimentazioni cliniche e la vigilanza. In altre parole, i due sistemi giuridici, quello statunitense e quello europeo, condividono lo stesso quadro normativo riguardante lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione dei medicinali. Tale sovrapposizione di norme è dovuta, in larga parte, ad un'attività imitativa del legislatore europeo, le cui ragioni sono presto individuabili. L'ordinamento statunitense è stato, sin dagli albori del XX secolo, terreno fertile per le imprese (non solo operanti nel settore farmaceutico). Negli Stati Uniti erano in vigore, e in forma diversa lo sono tuttora, previsioni favorevoli agli

---

those rights by refusing to grant approval to any other company [...] The second difference relates to a popular misconception about the power of patent rights. For those who are not patent mavens, this is a good moment to hold onto your hats. It would be easy to assume that a patent grants the right to a circle of territory, and all others are excluded from that circle. Such is not the case. The patent does, indeed, grant the right to exclude others from a circle of territory, but that does not mean the patent holder controls the entire circle alone. Others have may have exclusion rights to parts of the same circle. [...] Marketing rights are different in some circumstances. When a company qualifies for marketing rights under some forms of Regulatory Property, the company gets an affirmative right to market the drug, along with rights that may operate as a blanket exclusion of all other companies for all uses. Unlike patent rights, therefore, you get to ensure that no others will be standing in the circle with you, and the federal government does the work of enforcing your rights››. La professoressa Feldman distingue tra la *property* garantita dal diritto industriale e quella che a tutti gli effetti è una nuova forma di nuova *regulatory property*. È la tutela regolatoria è una nuova forma di *property* nella misura in cui permette di escludere i terzi dall'utilizzo e dallo sfruttamento del bene che beneficia della tutela per un periodo non preventivabile (questo in ragione delle possibili strategie applicabili dalle aziende farmaceutiche oggetto dei paragrafi successivi). Il primo articolo a dogmatizzare tale ricostruzione è quello di C. REICH, *The New Property*, in *The Yale Law Journal*, 1964, p.: 733 e ss.

[(194)] Il termine utilizzato è *approval* il quale, in tale contesto, ossia quello del diritto statunitense, può essere considerato un sinonimo di *authorisation* (autorizzazione). Il riferimento normative è invece al FDCA, 21 U.S.C. § 355.

investimenti e all'indebitamento delle imprese. Ossia vi era terreno fertile per le società che necessitavano di leva finanziaria per generare profitto: tra queste le aziende farmaceutiche.

Ed è quale conseguenza di tale regime di favore che negli Stati Uniti nasce il mercato farmaceutico di massa, e con esso anche le sue rappresentazioni patologiche. Si avrà infatti modo di constatare nel prosieguo che buona parte delle norme che oggi regolano la commercializzazione dei medicinali originano da episodi (alcuni spiacevoli se non tragici) legati alla diffusione di prodotti pericolosi per la salute umana.

5.2. LE FONTI

Le norme che regolano la commercializzazione dei medicinali sono principalmente raccolte nel *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (di seguito per comodità espositiva indicato anche con l'acronimo "FDC Act"). Il FDC Act, entrato in vigore nel 1938, contiene, in linea con l'approccio olistico del legislatore statunitense, tutte le previsioni che regolano la commercializzazione di prodotti che possono produrre effetti sulla salute umana, ossia non solo i medicinali ma, come intuibile dalla nomenclatura, anche il cibo e i cosmetici, ai quali si aggiungono altre categorie di prodotti quali i dispositivi medici.

Prima dell'entrata in vigore del FDC Act, era in vigore, dal 1906, il *Pure Food and Drug Act* (conosciuto, a suo tempo, anche come *Wiley Act*)[(195)]. Il *Pure Food and Drug Act* rappresentò uno degli interventi legislativi cardine negli Stati Uniti, quale parte della cosiddetta *Progressive Era legislation*, della quale il presidente Theodore Roosevelt fu il promotore. A tale legge si deve infatti la prima introduzione di una disciplina a tutela della salute dei consumatori[(196)] e l'istituzione di quella che oggi è la FDA, ma che al tempo era, nominalmente, il *Bureau of Chemistry in the U.S. Department of Agriculture*[(197)].

[(195)] Il nome deriva dal suo promotore, il Dott. Harvey Washington Wiley, chimico vissuto a cavallo tra il XIX e il XX secolo.

[(196)] È contemporaneo al *Pure Food and Drug Act*, ossia del 1906, il *Federal Meat and Inspection Act*, che rese illegale l'adulterazione e l'errata etichettatura della carne e dei prodotti a base di carne; e introdusse norme sugli standard sanitari per la macellazione degli animali.

[(197)] Quest'ultima dicitura, che fu utilizzata sino al 1930, anno in cui il dipartimento in questione venne rinominato proprio FDA, era dovuta al fatto che i prodotti chimici erano perlopiù utilizzati in ambito agricolo.

Più specificamente il *Pure Food and Drug Act* conteneva previsioni volte ad impedire l'esportazione e la commercializzazione interstatale di prodotti farmaceutici e alimenti alterati o etichettati erroneamente. In particolare, si stabiliva che per i medicinali fosse obbligatorio indicare in etichetta i principi attivi e che le componenti del prodotto non potessero presentare un livello qualitativo inferiore a quello stabilito dalla farmacopea statunitense[198]. D'altro canto, non erano ancora state introdotte norme a garanzia della qualità del sistema produttivo né in materia di sperimentazioni cliniche né, tantomeno, in materia di farmacovigilanza.

Negli anni intercorrenti tra l'entrata in vigore del *Pure Food and Drug Act* e del FDC Act, peraltro coincidenti con il periodo della Grande Depressione, il mercato dei medicinali mutò in maniera significativa. Da una produzione proto-industriale, dove la produzione officinale e i prodotti galenici per mano dei professionisti di settore (i farmacisti) era preponderante, si giunse alla produzione di massa.

In tale contesto, e segnatamente nell'anno precedente all'entrata in vigore del FDC Act, circa un centinaio di persone morirono a seguito dell'assunzione di un medicinale noto come *Elixir Sulfanilamide*. Incidentalmente il numero di decessi, che si stima intorno al centinaio, potrebbe essere superiore ma, in ragione del fatto che a suo tempo non vi erano norme in vigore sul tracciamento e monitoraggio dei prodotti medicinali, non fu possibile raccogliere dati sufficienti a determinare con ragionevole grado di certezza il numero di pazienti la cui morte fu cagionata dall'assunzione del prodotto in parola. L'*Elixir Sulfanilamide* (o anche solo "sulfanilamide"), prodotto dalla società S.E. Massengill Company di Bristol Tennessee, operante nel settore farmaceutico dal 1897, era un preparato da assumere per via orale, e contenente il dietilenglicole (glicole dietilenico, indicato di seguito con l'acronimo "DEG") come solvente o eccipiente. L'elisir era indicato per il trattamento di infezioni (cagionate dal virus dello streptococco). Tuttavia, sebbene il sulfanilamide fosse già utilizzato diffusamente per uso medico (ma non in forma liquida), nulla si sapeva in merito ai

[198] A. F. KANTOR, *Upton Sinclair and the Pure Food and Drugs Act of 1906. I aimed at the public's heart and by accident I hit it in the stomach*, in *American Journal of Public Health*, 1976, p.: 1202-1205. Si considerino anche per una disamina sull'argomento: J. H. HARVEY, *Pure food: securing the Federal Food and Drugs Act of 1906*, Vol. 1004, Princeton University Press, 2014; M. LAW, G. D. LIBECAP, *The determinants of progressive Era reform. The pure food and drugs act of 1906*, in *Corruption and reform: Lessons from America's economic history*, University of Chicago Press, 2006, p.: 319-342.

potenziali effetti nocivi dell'eccipiente e solvente DEG sull'uomo. La sostanza era infatti, in tale composizione, velenosa e potenzialmente mortifera.

A posteriori si comprese che uno studio clinico sugli animali avrebbe permesso di identificare l'effetto venefico del DEG, tuttavia, ancora una volta, non vi erano obblighi di legge in merito alla conduzione di sperimentazioni e studi clinici sulla qualità e sicurezza del prodotto che, invece, venne testato per la sola viscosità e sapore.

Accertata la responsabilità dell'azienda produttrice, che tuttavia si impegnò a ritirare i lotti dell'elisir dal mercato (ove materialmente possibile in assenza di normativa sulla tracciabilità dei prodotti), furono avviate le procedure amministrative per sanzionare la condotta della società[199].

Tuttavia, il *Pure Food and Drug Act* si limitava al tempo ad imporre generici obblighi sull'etichettatura e, in combinato disposto con l'*Harrison Act* del 1914, a vietare la commercializzazione di alcuni narcotici. Non vi erano dunque norme dalle quali potesse essere desunto un profilo di responsabilità[200] della S.E. Massengill Company per aver cagionato la morte dei consumatori del prodotto. Quale conseguenza, la società fu multata per una somma pari a $ 26.100,00 solo per l'errata etichettatura del prodotto, in quanto il termine "elisir" doveva essere usato per descrivere soluzioni alcoliche e l'*Elixir Sulfanilamide* non lo era[201].

Solo a seguito di questa tragica circostanza, che ha evidenziato l'incapacità delle autorità di fronteggiare condotte pericolose per la salute umana, il legislatore statunitense è intervenuto adottando il FDC Act[202]. Con esso sono state introdotte norme a garanzia della qualità e della sicurezza dei prodotti medicinali, sulla loro etichettatura, sul monitoraggio e vigilanza post-commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

---

[199] Una buona quantità del prodotto andò perduta (sei galloni).

[200] Una responsabilità che possa dirsi di matrice regolatoria; ossia immediatamente identificabile da una disposizione di legge sulla regolamentazione inerente ai requisiti di commerciabilità dei prodotti medicinali.

[201] D. CAVERS, *The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: its legislative history and its substantive provisions*, in *Law and Contemporary Problems*, 1939, p.: 2 e ss. D. CARPENTER, G. SIN, *Policy tragedy and the emergence of regulation: The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938*, in *Studies in American Political Development*, 2007, p.: 149-180. C. BALLENTINE, *Sulfanilamide disaster*, in *FDA Consumer magazine*, 1981.

[202] P. TEMIN, *The origin of compulsory drug prescriptions*, in *The Journal of Law and Economics*, 1979, 22(1), p. 91-105.

Disposizioni che, in un periodo successivo, sono state adottate anche dal legislatore europeo.

5.3. LA *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* E LA PROCEDURA AUTORIZZATIVA

La *Food and Drug Administration* ha competenze assimilabili a quelle di EMA[(203)]; e ciò è vero nella misura in cui l'ente federale governativo presiede tutte le fasi precedenti e successive alla commercializzazione dei medicinali, dalla loro ideazione e sviluppo sino alla vigilanza successiva all'immissione in commercio.

FDA è una componente del *Department of Health and Human Services* (DHHS), un dipartimento federale del governo degli Stati Uniti avente competenze prevalentemente nel campo della salute pubblica. Basti considerare che il DHHS, al cui capo vi è il Segretario della salute e dei servizi umani, raccoglie molteplici agenzie tra le quali: l'*Agency for Healthcare Research and Quality*, l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* e il *National Institute of Health*.

Quanto alla FDA, l'autorità è divisa in otto uffici, e quello deputato alla valutazione sulla qualità e sicurezza dei medicinali è il *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER).

Similmente a EMA, la FDA ha l'autorità e la competenza di emanare regole, nella forma di *soft law*. Tendenzialmente lo strumento di regolamentazione è rappresentato da linee guida, il cui obbiettivo è quello di facilitare l'orientamento nell'interpretare le leggi e i regolamenti applicabili nel settore farmaceutico[(204)].

FDA è competente per la procedura prodromica alla commercializzazione all'immissione in commercio dei medicinali, i quali, per essere autorizzati, debbono essere considerati sicuri e efficaci[(205)].

La commercializzazione dei medicinali negli Stati Uniti segue regole simili a quelle stabilite dal diritto dell'Unione europea: non è infatti possibile commercializzare medicinali che non siano stati previamente autorizzati. Il principio

---

(203) G. DOLIN, *US Food and Drug Administration*, in *Pharmaceutical Public Policy*, 2016, p.: 121-138; P. TEMIN, *The origin of compulsory drug prescriptions*, in *The Journal of Law and Economics*, 1979, p.: 91-105.

(204) Tanto che, prima di emanare una linea guida la FDA pubblica una bozza del documento raccogliendo le considerazioni e le proposte di modifica degli *stakeholder*.

(205) M. S. LIPSKY, L. K. SHARP, *From idea to market: the drug approval process*, in *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2001, p. 362-367.

è sancito dal FDA Act: ‹‹*No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application [...]*››[(206)].

In altre parole, negli Stati Uniti, come nell'Unione europea, è stata stabilita una procedura centralizzata per la commercializzazione dei medicinali. Così, la società interessata alla commercializzazione di un medicinale negli Stati Uniti, prima di entrare in contatto con l'autorità competente (*i.e.*, FDA) dà avvio alla fase di sviluppo preclinico, che si sostanzia nell'esecuzione di test di laboratorio e sugli animali per valutare la sicurezza ed efficacia del farmaco. Laddove i risultati degli studi siano promettenti, la società presenta una domanda per la registrazione di una *Investigational New Drug* (ossia di medicinale ancora soggetto ad analisi) alla FDA.

La domanda di registrazione include i risultati dei test preclinici, la composizione del farmaco, il metodo di fabbricazione e un piano dettagliato sugli studi clinici. Una volta ottenuta l'approvazione per l'*Investigational New Drug*, la società può avviare le sperimentazioni cliniche sull'uomo. In questo modo l'azienda farmaceutica stabilisce con l'autorità competente un contatto preliminare (*early engagement*) che è proficuo per entrambi i soggetti coinvolti: la FDA può accertare la conformità degli studi ai requisiti e agli standard di legge, e l'azienda farmaceutica può comprendere se, in vista della presentazione della domanda per l'ottenimento dell'*approval*, questa debba compiere misure correttive.

Se i dati delle sperimentazioni cliniche sono positivi, ossia presentano un rapporto positivo nel bilanciamento del rapporto rischio/beneficio (*benefit-risk ratio*)[(207)] derivante dalla somministrazione del prodotto ai pazienti, la società può formulare richiesta per l'ottenimento di una *New Drug Application* (o nel caso in cui si trattasse di medicinale biologico: *Biologics Licence Application*). La *New Drug Application* deve contenere i dati clinici oltre a informazioni dettagliate sulla fabbricazione, l'imballaggio e l'etichettatura del medicinale (insieme ad una bozza di foglietto illustrativo). Più specificamente, la richiesta deve essere corredata da un dossier contenente le informazioni in merito alla composizione del medicinale, la sua formulazione, l'indicazione terapeutica e le modalità d'uso.

[(206)] FDCA, 21 U.S.C. § 355 (*Necessity of effective approval of application*).

[(207)] Le modalità con le quali FDA compie l'analisi sul rapporto rischio-beneficio di una *new drug* sono riassunti nella linea guida pubblicata da FDA (e aggiornata ad ottobre 2023): *Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products, Guidance for Industry* (disponibile al seguente link: https://www.fda.gov/media/152544/download).

Insieme a tali informazioni, e questo si può anticipare è uno dei profili per i quali la disciplina comunitaria e statunitense differiscono, debbono essere anche indicati i brevetti rilasciati a tutela della sostanza attiva (*active ingredients*) o sul prodotto stesso (per quelle che sono la sua composizione o la sua formulazione (*composition and formulation*)) o sul metodo di uso[208]. Il documento che raccoglie tali informazioni è l'*Orange Book*.

In questo modo viene garantita, a differenza di quanto avviene nell'Unione europea, la trasparenza rispetto alle tutele brevettuali ottenute sul *know-how* alla base del prodotto che si desidera sottoporre alla procedura autorizzativa. La pubblicazione è utile ai terzi *competitor* nel caso in cui desiderassero far valere le proprie ragioni (in sede processuale) nei confronti dell'azienda farmaceutica in fase di interlocuzione pre-autorizzativa con FDA. Ma la norma è anche posta a tutela degli *originator*: chi intende ottenere l'autorizzazione per la commercializzazione di un farmaco generico (di un farmaco copia) è tenuto a dichiarare che il proprio prodotto non interferisce né viola alcuno dei brevetti registrati nell'*Orange Book*.

Alle aziende titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene concesso un termine di quarantacinque giorni per opporsi al rilascio dell'*approval* per il farmaco copia. Opposizione che, se ritenuta fondata, determina la sospensione del processo autorizzativo per un periodo di trenta mesi e l'avvio del contenzioso brevettuale tra le aziende farmaceutiche[209]. Lo spirare del termine di quarantacinque giorni non produce acquiescenza in relazione alla materia brevettuale ma, spirato il termine, l'*originator* non può chiedere la sospensione della procedura autorizzativa per il farmaco generico.

Fatta salva qualsiasi contestazione in materia brevettuale, alla luce di tali dati e informazioni condivise dalla società interessata ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, FDA compie una valutazione sulla qualità e sicurezza

---

[208] FDCA, 21 U.S.C. § 355 (b)(1)(A) (vii): ‹‹ *Any person may file with the Secretary an application with respect to any drug subject to the provisions of subsection (a). Such persons shall submit to the Secretary as part of the application— [...] the patent number and expiration date of each patent for which a claim of patent infringement could reasonably be asserted if a person not licensed by the owner of the patent engaged in the manufacture, use, or sale of the drug, and that — (I) claims the drug for which the applicant submitted the application and is a drug substance (active ingredient) patent or a drug product (formulation or composition) patent; or (II) claims a method of using such drug for which approval is sought or has been granted in the application*››.

[209] F. MASSIMINO, *I farmaci generici fra concorrenza e tutela brevettuale*, in *Il Diritto Industriale*, 2009, p. 409.

del medicinale, adottando il criterio del rapporto rischio/beneficio. Nel contesto e in pendenza di tale valutazione, FDA può chiedere all'*applicant* informazioni aggiuntive. Laddove soddisfatta del risultato dell'analisi, FDA rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio (*approval*) del medicinale[210].

Terminata la procedura, i medicinali di nuova approvazione beneficiano di un periodo di esclusiva di mercato (*market exclusivity*).

Il meccanismo è estremamente complesso[211], in quanto i periodi di tutela differiscono in ragione della tipologia di medicinale oggetto della procedura

[210] Una procedura differente e semplificata viene stabilita per le aziende che intendano commercializzare farmaci generici, la cosiddetta ANDA (*abbreviated new drug application*). In tale contesto l'azienda genericista deve dimostrare la bioequivalenza con il farmaco coperto da brevetto..

[211] Si riproduce di seguito la previsione per intero. FDCA, 21 U.S.C. § 505(c)(3)(E): *‹‹ (i) If an application (other than an abbreviated new drug application) submitted under subsection (b) of this section for a drug, no active ingredient (including any ester or salt of the active ingredient) of which has been approved in any other application under subsection (b) of this section, was approved during the period beginning January 1, 1982, and ending on September 24, 1984, the Secretary may not make the approval of another application for a drug for which the investigations described in clause (A) of subsection (b)(1) of this section and relied upon by the applicant for approval of the application were not conducted by or for the applicant and for which the applicant has not obtained a right of reference or use from the person by or for whom the investigations were conducted effective before the expiration of ten years from the date of the approval of the application previously approved under subsection (b) of this section. (ii) If an application submitted under subsection (b) of this section for a drug, no active ingredient (including any ester or salt of the active ingredient) of which has been approved in any other application under subsection (b) of this section, is approved after September 24, 1984, no application which refers to the drug for which the subsection (b) application was submitted and for which the investigations described in clause (A) of subsection (b)(1) of this section and relied upon by the applicant for approval of the application were not conducted by or for the applicant and for which the applicant has not obtained a right of reference or use from the person by or for whom the investigations were conducted may be submitted under subsection (b) of this section before the expiration of five years from the date of the approval of the application under subsection (b) of this section, except that such an application may be submitted under subsection (b) of this section after the expiration of four years from the date of the approval of the subsection (b) application if it contains a certification of patent invalidity or noninfringement described in clause (iv) of subsection (b)(2)(A) of this section. The approval of such an application shall be made effective in accordance with this paragraph except that, if an action for patent infringement is commenced during the one-year period beginning forty-eight months after the date of the approval of the subsection (b) application, the thirty-month period referred to in subparagraph (C) shall be extended by such amount of time (if any) which is required for seven and one-half years to have elapsed from the date of approval of the subsection (b) application. (iii) If an application submitted under subsection (b) of this section for a drug, which includes an active ingredient (including any ester or salt of the active ingredient) that has been approved in another application approved under subsection (b) of this section, is approved after September 24, 1984, and if such application contains reports of new clinical investigations (other than bioavailability studies) essential to the approval of the application and conducted or sponsored by the applicant, the Secretary may not make the approval of an application submitted under subsection (b) of this section for the conditions of approval of such drug in the approved subsection (b) application effective before the expiration of three years from the date of the approval of the application under subsection (b) of this section if the investigations described in clause (A) of subsection (b)(1) of this section and relied upon by the applicant for approval of the application were not conducted by or for the applicant and if the applicant has not obtained a right of reference or use from the person by or for whom the investigations were*

autorizzativa. Tuttavia, per quanto qui rileva, è sufficiente constatare come l'istituto sia simile a quello della *regulatoy data protection* del diritto dell'Unione europea[212]. Dalla data di concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio il medicinale avente un principio attivo o una composizione previamente non commercializzata ("*originator*" o "*brand-name drug*") beneficia di un periodo di esclusiva di cinque anni durante i quali FDA si impegna a non rilasciare altre autorizzazioni per prodotti copia (la cosiddetta "*New Chemical Entity Ecxclusivity*"). In taluni casi, come quello dei farmaci orfani, la durata del periodo di esclusiva è prolungata[213], in altri, ossia quando un medicinale avente un principio attivo o composizione chimica già in commercio venga proposto con una nuova modalità di somministrazione (ad esempio in forma solida in luogo di liquida), o abbia come indicazione terapeutica una patologia o una condizione clinica ulteriore rispetto a quella del medicinale in commercio, viene concesso un periodo di esclusiva (ulteriore se la richiesta viene proposta dal titolare dell'autorizzazione del medicinale commercializzato) di tre anni.

A quanto detto si aggiunge un'ulteriore peculiarità della disciplina statunitense: il primo medicinale generico che viene commercializzato a seguito dello spirare del

---

conducted. (iv) If a supplement to an application approved under subsection (b) of this section is approved after September 24, 1984, and the supplement contains reports of new clinical investigations (other than bioavailabilty 1 studies) essential to the approval of the supplement and conducted or sponsored by the person submitting the supplement, the Secretary may not make the approval of an application submitted under subsection (b) of this section for a change approved in the supplement effective before the expiration of three years from the date of the approval of the supplement under subsection (b) of this section if the investigations described in clause (A) of subsection (b)(1) of this section and relied upon by the applicant for approval of the application were not conducted by or for the applicant and if the applicant has not obtained a right of reference or use from the person by or for whom the investigations were conducted. (v) If an application (or supplement to an application) submitted under subsection (b) of this section for a drug, which includes an active ingredient (including any ester or salt of the active ingredient) that has been approved in another application under subsection (b) of this section, was approved during the period beginning January 1, 1982, and ending on September 24, 1984, the Secretary may not make the approval of an application submitted under this subsection and for which the investigations described in clause (A) of subsection (b)(1) of this section and relied upon by the applicant for approval of the application were not conducted by or for the applicant and for which the applicant has not obtained a right of reference or use from the person by or for whom the investigations were conducted and which refers to the drug for which the subsection (b) application was submitted effective before the expiration of two years from September 24, 1984››.

[212] Una guida al funzionamento dell'istituto corredata di una sezione Q&A è disponibile sul sito ufficiale di FDA, *Small Business Assistance: Frequently Asked Questions for New Drug Product Exclusivity*, all'indirizzo: https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/small-business-assistance-frequently-asked-questions-new-drug-product-exclusivity.

[213] La durata del periodo di esclusiva per i farmaci orfani è di sette anni. La questione verrà approfondita nel capitolo successivo.

periodo di esclusiva può beneficiare, a sua volta, di un periodo di centottanta giorni di esclusiva rispetto alla commercializzazione di altri farmaci generici aventi la medesima composizione.

Non vi è una coincidenza tra l'esclusiva statunitense e la tutela regolatoria europea. Quest'ultima ha una durata differente – più prolungata e, pertanto, favorevole per le aziende *originator* –, stabilisce e distingue tra la tutela dei dati e dall'esclusiva di mercato (distinzione della quale il FDA Act non fa menzione), e non stabilisce norme sulla trasparenza rispetto alla tutela brevettuale dei medicinali[(214)], ossia non prevede alcune connessioni tra la tutela regolatoria e quella offerta dal diritto industriale (il cosiddetto "*patent linkage*")[(215)].

Tuttavia, la finalità perseguita dai due istituti è la medesima: stabilire un periodo di non ingerenza di terzi nella commercializzazione di un medicinale di nuova formulazione affinché all'azienda farmaceutica che ha sostenuto i costi di ricerca e sviluppo del medicinale sia concessa la possibilità, mediante la commercializzazione del prodotto, di generare profitto.

Nonostante la tutela regolatoria europea possa sembrare più articolata rispetto all'esclusiva disciplinata da FDA Act, è stato il legislatore europeo a prendere spunto

---

(214) Il diritto di escludere gli altri è uno dei principi fondanti del diritto statunitense (commerciale e *antitrust*), sia per il tramite di diritti di privativa industriale sia per il tramite di istituti di matrice regolatoria come l'esclusiva di mercato. In tal senso si è soliti rinviare al precedete della Corte Suprema degli Stati Uniti *Kaiser Aetna v. United States*, 444 U.S. 164 (1979): ‹‹ *[...] the owner has somehow lost one of the most essential sticks in the bundle of rights that are commonly characterized as property -- the right to exclude others*››. Se ne parla in R. FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, op. cit.

(215) Il *patent linkage* è dunque l'istituto giuridico che collega l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco generico alla verifica dei diritti di brevetto, impedendo la commercializzazione del farmaco generico fino a quando non sia verificato che il brevetto del farmaco originale sia scaduto o non sia valido. Si consideri il contributo di M. COLANGELO, *Concorrenza e proprietà intellettuale nel settore farmaceutico in Europa dopo il caso AstraZeneca*, in *Giurisprudenza Commerciale*, 2013, p.: 585 e ss. Per la posizione ufficiale assunta dalle istituzioni europee in materia di *patent linkage* si consideri il documento della Commissione europea, *Pharmaceutical Sector Inquiry, final report* dell'8 luglio 2009: ‹‹*Under EU law, linking the granting of marketing authorisation for a product to the patent status of an originator company's reference product is unlawful. The task of marketing authorisation bodies is to verify whether a medicinal product is safe, effective and of good quality. Their main function is to ensure that the pharmaceutical products reaching the market are not harmful to public health. Other factors, such as the patent status of the product, should therefore not be taken into account when assessing the risk/benefit balance of a medicine*. [...] *Article 81 of Regulation (EC) 726/2004 and Article 126 of Directive (EC) 2001/83 provide that an authorisation to market a medicinal product shall not be refused, suspended or revoked except on the grounds set out in the Regulation and the Directive. Considering that patent status is not included in the grounds set out in the Regulation and the Directive, it cannot be used as an argument to refuse, suspend or revoke a marketing authorisation. The Commission may launch infringement proceedings against any Member State which infringes the Directive*››.

dalle iniziative di quello statunitense. La questione del recupero dei costi di investimento e della regolamentazione della commercializzazione dei medicinali generici è stata disciplinata per la prima volta con il cosiddetto *Hatch-Waxman Act* nel 1984, che modificò radicalmente la disciplina del FDA Act introducendo proprio la previsione regolante il periodo di esclusiva.

Negli Stati Uniti, l'assenza di una regolamentazione specifica per lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci generici tra gli anni Settanta e l'inizio degli anni Ottanta aveva determinato un significativo contenzioso. Tale contenzioso derivava dalle pratiche adottate dalle aziende *originator* per estendere il periodo di tutela brevettuale e dai produttori di farmaci generici per accelerare la commercializzazione dei medicinali copia.

Il quadro fu aggravato dalla sentenza della *United States Court of Appeals for the Federal Circuit* nel caso *Roche Products, Inc. v. Bolar Pharmaceutical Co.* del 1984 con la quale la Corte Suprema degli Stati Uniti stabilì che i genericisti non potevano utilizzare i processi e il *know-how* alla base della tutela brevettuale di un medicinale (leggasi i dati clinici) per la produzione dei farmaci copia. Stabilito tale principio, alle aziende genericiste era nella sostanza impedita la commercializzazione dei loro prodotti, con il risultato che, se non fosse intervenuto il legislatore a regolare la questione, il mercato dei farmaci generici negli Stati Uniti avrebbe subito un arresto[(216)].

Da qui l'intervento nello stesso anno con l'*Hatch-Waxman Act*, dal quale l'Unione europea prese spunto agli inizi degli anni 2000 per articolare l'istituto della *regulatory data protection*.

[(216)] Il caso concerneva la commercializzazione di un medicinale utilizzato per la riduzione dell'ansia e dello stress, il flurazepam (noto in Europa anche con il nome commerciale di Valium). T. P. SHEEHAN, *A Safe Harbor for Drugs Made Offshore: The Federal Circuit Renders the Bolar Amendment Available in 337 Actions in Amgen v. US International Trade Commission*, in *Albany Law Review*, 2009, p.: 329 e ss. Si consideri infine il commento alla sentenza di A. S. KRULWICH, *Statutory Reversal of Roche v. Bolar: What You See Is Only the Beginning of What You Get*, in *Food, Drug, Cosmetic Law Journal*, 1985, p.: 519: ‹‹ *The U.S. Court of Appeals decision in Roche v. Bolar in April, 1984, kicked off one of the more hotly contested legislative struggles in the battle over the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (DPC-PTR Act). The issue can be stated simply: Does a competitor's "use" of a patented ingredient prior to the patent's expiration, solely for the purpose of performing the tests necessary to obtain the Food and Drug Administration's (FDA) approval of an abbreviated new drug application (ANDA) constitute patent infringement? [...] It is clear that Congress chose to resolve the issue by permitting the competitive company to use the patented ingredient prior to the patent's expiration for the limited purpose of performing the tests necessary to obtain FDA approval. It is equally clear, however, that the provision Congress fashioned will not end the debate* ››.

Così la regolamentazione dell'esclusiva post-*approval* influisce significativamente sulle dinamiche del mercato farmaceutico, in particolare riguardo alle modalità di accesso ai medicinali e al loro costo.

Durante il periodo di validità della tutela, l'azienda *originator* non è infatti soggetta alle pressioni delle dinamiche di mercato e alla concorrenza.

6. IL PREZZO DEI MEDICINALI

6.1. LA DISCIPLINA EUROPEA: UNA PANORAMICA

Nell'Unione europea il mercato dei medicinali è caratterizzato da una regolamentazione della definizione del prezzo e rimborso che vede un ampio coinvolgimento della pubblica amministrazione e che è affidata, così come la disciplina del sistema previdenziale, agli stati membri.

La competenza nazionale è sancita dall'articolo 168, para. 7 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE) che stabilisce quanto segue: ‹‹L'azione dell'Unione rispetta le responsabilità degli Stati membri per la definizione della loro politica sanitaria e per l'organizzazione e la fornitura di servizi sanitari e di assistenza medica. Le responsabilità degli Stati membri includono la gestione dei servizi sanitari e dell'assistenza medica e l'assegnazione delle risorse loro destinate. [...]››.

Tuttavia, nonostante la materia sia di appannaggio dei legislatori nazionali, il diritto dell'Unione europea produce un impatto sulle politiche legislative. Come osservava Giuseppe Tesauro, al tempo nella sua carica di Avvocato Generale, nelle conclusioni rassegnate nel contesto delle cause riunite C-120/95 (caso *Decker*) e C-158-96 (caso *Kohll*): ‹‹Comincio con l'osservare che il carattere previdenziale della normativa nazionale in discussione non è certamente tale, quantomeno non di per sé, da determinarne la sottrazione al campo di applicazione della disciplina comunitaria sulla circolazione delle merci e sulla prestazione dei servizi. Aggiungo subito che la costante affermazione della Corte secondo cui "il diritto comunitario non scalfisce la competenza degli Stati membri ad impostare i loro sistemi previdenziali"[(217)] non implica affatto che il settore previdenziale costituisca un'isola impermeabile

[(217)] Il virgolettato menzionato fa riferimento alla sentenza 7 febbraio 1984, Causa 238/82, *Duphar*.

all'influenza del diritto comunitario e che, di conseguenza, esulino dal suo campo di applicazione tutte le normative nazionali ad esso afferenti››[(218)].

Vi è dunque una tensione tra le regole e i principi, stabiliti a livello nazionale, che informano il funzionamento dei sistemi sanitari nazionali e la disciplina europea in materia di libera circolazione dei servizi e delle merci, e della concorrenza del mercato.

Tale tensione si riverbera anche nel mercato dei prodotti farmaceutici, dove circolazione del prodotto (il medicinale) e del servizio (la terapia) sono tra loro connessi. Così il legislatore europeo non rinuncia a regolare i profili concorrenziali del mercato del farmaco, demandando tuttavia al legislatore nazionale le regole per la fissazione del prezzo dei medicinali. A tal proposito tale considerazione è riflessa all'articolo 1 del Regolamento (CE) n. 726/2004, che ricordiamo disciplinare la procedura autorizzativa centralizzata, che stabilisce quanto segue: ‹‹Le disposizioni del presente regolamento non pregiudicano le competenze delle autorità degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali o di inclusione dei medesimi nell'ambito d'applicazione dei regimi nazionali d'assicurazione contro le malattie o dei regimi di sicurezza sociale, in base a determinate condizioni sanitarie, economiche e sociali. In particolare, gli Stati membri possono scegliere fra gli elementi presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, le indicazioni terapeutiche e gli imballaggi che rientrano nei rispettivi regimi di previdenza e sicurezza sociale››[(219)].

Se però la disciplina inerente alla definizione del prezzo e all'ammissione del regime di rimborsabilità dei medicinali è appannaggio del legislatore nazionale, quello europeo ne regola i principi. Un esempio in materia è la Direttiva 89/105/CEE riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle

[(218)] Para. 17 delle Conclusioni dell'Avvocato Generale Giuseppe Tesauro per le cause riunite C-120/95 e C-158-96 presentate il 16 settembre 1997. Per un commento sul contenuto delle sentenze si veda il contributo di E. CAVASINO, G. TULUMELLO, *La salute come diritto: l'effettività della tutela fra potere di organizzazione e logica della concorrenza*, in *Giurisprudenza Italiana*, 2005: ‹‹Secondo l'orientamento costante della Corte di giustizia delle Comunità europee, infatti, i servizi sanitari rientrano nell'ambito di applicazione degli artt. 49 e 50 CE. Questo comporta che «obiettivi di natura puramente economica non giustificano gli ostacoli al principio fondamentale della libera prestazione dei servizi». La riconduzione dei servizi sanitari nell'ambito di applicazione degli artt. 49 e 50 del Trattato istitutivo della Comunità europea impone agli Stati membri il bilanciamento fra la tutela della «concorrenza» (implicitamente affermata dal principio della libera prestazione dei servizi) ed i principi che sottostanno all'organizzazione del servizio sanitario nazionale pubblico››.

[(219)] Articolo 1 del Regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali.

specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia[220]. La direttiva in questione introduce principi fondamentali cui i legislatori nazionali devono attenersi nella definizione delle procedure amministrative.

Sebbene non regolamenti direttamente le procedure di negoziazione dei prezzi, essa influisce, anche indirettamente, sull'allocazione delle risorse finanziarie dei sistemi sanitari nazionali riguardo alla spesa farmaceutica. La principale finalità della direttiva è tutelare lo sviluppo del mercato interno europeo, trovando il suo fondamento giuridico nell'articolo 114 del TFUE[221].

Tanto considerato, la direttiva sulla trasparenza offre essenzialmente due principi ai quali i legislatori nazionali debbono conformarsi: (i) le decisioni/delibere sulla definizione del prezzo e rimborso dei medicinali debbono avvenire in un lasso di tempo definito non superiore a novanta giorni per la decisione sul prezzo e novanta giorni per quella sul rimborso, e laddove le procedure siano congiunte per un periodo non superiore ai centottanta giorni[222]; e (ii) le decisioni/delibere debbono essere adeguatamente motivate e impugnabili[223] [224].

Ciò garantisce che all'interno dell'Unione europea vi sia una coerenza nel definire i prezzi dei medicinali: una volta determinato il prezzo di un farmaco in uno stato membro, gli altri stati possono fare riferimento a quel valore durante le trattative con l'azienda autorizzata alla commercializzazione[225].

[220] La direttiva è stata attuata in Italia con decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 79.

[221] L'articolo in parola stabilisce che: ‹‹Salvo che i trattati non dispongano diversamente, si applicano le disposizioni seguenti per la realizzazione degli obiettivi dell'articolo 26. Il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale, adottano le misure relative al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri che hanno per oggetto l'instaurazione ed il funzionamento del mercato interno››.

[222] Articolo 6, n. 1 della direttiva 89/105/CEE.

[223] L'articolo 6, n. 2 della direttiva 89/105/CEE stabilisce che: ‹‹Qualsiasi decisione di non includere una specialità medicinale nell'elenco, dei prodotti coperti dal regime di assicurazione malattia contiene un esposto dei motivi basato su criteri obiettivi e verificabili, compresi qualsiasi eventuale parere o raccomandazione degli esperti su cui la decisione sia fondata. Il richiedente è inoltre informato dei mezzi di ricorso di cui dispone in virtù delle leggi in vigore e dei termini entro cui deve introdurre detto ricorso››.

[224] Si consideri M. I. MANLEY, M. GEORGIU, *Pricing, reimbursement, and health technology appraisals (market access)*, in *Navigating European pharmaceutical law*, a cura di M. I. MANLEY e M. VICKERS, Oxford University Press, Oxford, 2015, p.: 111 e ss.

[225] C. FRANCHINI, *Il controllo dei prezzi dei farmaci*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 1996, p. 215 e ss.

6.2. ALCUNE CONSIDERAZIONI SULLA DISCIPLINA ITALIANA IN MATERIA DI DEFINIZIONE DEL PREZZO E RIMBORSO DEI MEDICINALI

In Italia, perché un farmaco sia ammesso al regime di rimborsabilità, ovvero la sua spesa sia coperta dal sistema sanitario nazionale, deve essere sottoposto ad una procedura valutativa e negoziale. In breve, l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, indifferentemente dal fatto che abbia ottenuto tale autorizzazione mediante procedura centralizzata o nazionale, presenta all'autorità competente italiana – l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [(226)] – una domanda di ammissione al regime di rimborsabilità[(227)].

La domanda è corredata da documentazione di dettaglio (il cosiddetto "*dossier* di prezzo e rimborso") dalla quale l'Agenzia possa desumere i vantaggi terapeutici del medicinale se comparato rispetto ad altri farmaci utilizzati per la medesima indicazione terapeutica[(228)], il valore economico del prodotto e il suo impatto potenziale sulla spesa a carico del servizio sanitario nazionale[(229)].

Il *dossier* è sottoposto ad un duplice vaglio, nell'ordine di procedura: scientifico e finanziario. Una commissione di AIFA, la Commissione tecnico scientifica (CTS),

---

[(226)] Articolo 48, comma 3 del decreto-legge del 30 settembre 2003, n. 269, convertito con legge del 24 novembre 2003, n. 326: ‹‹L'Agenzia è dotata di personalità giuridica di diritto pubblico e di autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale. Alla stessa spettano, oltre che i compiti di cui al comma 5, compiti e funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, in materia di politiche per il farmaco con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende in ricerca e sviluppo, alla produzione, alla distribuzione, alla informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione, al monitoraggio del consumo, alla sorveglianza sugli effetti avversi, alla rimborsabilità e ai prezzi››.

[(227)] Articolo 2, comma 1 del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 (*Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*).

[(228)] Articolo 2, comma 2, lett. a) del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019: ‹‹L'azienda deve supportare la propria istanza di negoziazione con: [...] la documentazione scientifica dalla quale si evince l'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato. Detto confronto tiene in considerazione le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale, fornendo elementi valutativi e conoscitivi che indichino i principali trattamenti con i quali il medicinale può essere confrontato. Al fine di consentire una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti alternativi, devono essere esplicitati gli schemi posologici e la durata dei trattamenti››.

[(229)] Articolo 2, comma 2 del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019: ‹‹L'azienda deve supportare la propria istanza di negoziazione con: [...] f) la previsione e le variazioni di spesa per il Servizio sanitario nazionale derivante dai prezzi proposti, nelle distinte componenti; [...] h) quantificazioni dell'impatto economico-finanziario a carico del Servizio sanitario nazionale e relativi consumi conseguenti all'eventuale inclusione in programmi di accesso precoce››.

si esprime sul valore clinico e terapeutico[230] del medicinale oggetto della procedura di rimborso[231]. A seguito della valutazione con esito positivo del CTS (ossia che si sostanzi nella potenziale ammissibilità del farmaco al regime di rimborso), la documentazione è trasmessa ad altro organo interno dell'Agenzia – il Comitato prezzi e rimborso (CPR) – che, in ultima analisi, è competente a negoziare con l'azienda titolare all'immissione in commercio del farmaco il prezzo del prodotto[232]. Le trattative tra il CPR e l'azienda titolare dell'AIC considerano sia le spese di sviluppo e produzione del medicinale, che il valore terapeutico aggiunto rispetto alle terapie esistenti, nonché le risorse finanziarie disponibili per il servizio sanitario nazionale[233].

Durante la procedura AIFA tiene conto dei prezzi già applicati e negoziati, se esistenti, in altri paesi membri dell'Unione Europea, al fine di stabilire un prezzo equo e competitivo sul mercato italiano.

Infine, è prevista una revisione periodica dei prezzi dei farmaci per adeguarli alle dinamiche di mercato e agli sviluppi tecnologici nel settore farmaceutico. Tale revisione può essere determinata da diversi fattori, come nuove evidenze scientifiche sull'efficacia o sicurezza del farmaco, modifiche nelle politiche di prezzo a livello europeo, o significativi cambiamenti nei costi di produzione. In sintesi, laddove il medicinale venga ammesso al regime di rimborsabilità, il prezzo è determinato in concerto tra il titolare dell'AIC e l'Agenzia mentre, laddove il medicinale non soddisfi i requisiti di rimborsabilità del servizio sanitario nazionale – requisiti che giova precisare sono posti al vaglio discrezionale dell'autorità italiana – il medicinale viene commercializzato al prezzo di mercato stabilito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

---

[230] E non sul mero rapporto costo/efficacia come avveniva prima della pubblicazione del decreto ministeriale summenzionato.

[231] Articolo 3, comma 3 del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019: ‹‹La Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, nel rispetto delle funzioni ad essa attribuite a legislazione vigente, si esprime in particolare sul valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati quali medicinali comparatori di riferimento [...] Tale valutazione è condotta anche sulla base dell'istruttoria predisposta dall'AIFA tenendo conto delle valutazioni prodotte in sede europea, quando disponibili, nonché sulla base di uno «*scoping meeting*», quando opportuno, tra i competenti uffici dell'AIFA e l'azienda farmaceutica di riferimento, su richiesta delle parti, successivamente alla sottomissione del dossier di prezzo e rimborso››.

[232] Articolo 3, comma 3 del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019.

[233] Articolo 3, comma 11 del Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019

6.3. LA DISCIPLINA STATUNITENSE

Nel sistema giuridico italiano, la definizione del prezzo e del rimborso dei medicinali è centralizzata. Al contrario, negli Stati Uniti, i costi delle cure non sono coperti dalla struttura sanitaria governativa e federale.

Quando i costi non sono sostenuti dai consumatori, essi vengono assorbiti dalla copertura assicurativa. Vige dunque la regola del libero mercato, in cui il prezzo dei medicinali viene determinato discrezionalmente da coloro che hanno sostenuto i costi di ricerca e sviluppo. Non esistono procedure per la definizione dei prezzi perché non esistono regimi di rimborsabilità[234].

Tuttavia, i componenti e le circostanze che determinano il prezzo dei medicinali sono complessi e non lineari. Numerosi fattori influenzano la loro determinazione. Una di queste è l'esistenza o meno di alternative terapeutiche, che si sostanzino nella commercializzazione di farmaci copia (generici) o, più semplicemente, di farmaci che vengono utilizzati con successo per un'indicazione terapeutica non prevista in etichetta (il cosiddetto uso *off-label*)[235].

Laddove tali prodotti esistano e siano commercializzati, ciò contribuisce alla riduzione delle pretese dell'azienda *originator*, mentre laddove non vi siano alternative terapeutiche, circostanza che può essere determinata sia dalle contingenze (non esistono cure alternative) sia *ex lege* (in applicazione dell'esclusiva di mercato riconosciuta dal FDC Act), non vi è limite ai prezzi applicabili.

Il costo finale di un medicinale è influenzato dalle transazioni tra le varie parti coinvolte nella catena di approvvigionamento (produttori, grossisti, farmacie, i gestori delle farmacie (*pharmacy benefit managers* - PBM), fornitori). Tali operazioni includono sconti e oscillazioni del valore dei medicinali che generano profonde differenze tra il prezzo di listino e quanto effettivamente incassato dai produttori. Più

[234] FDA non ha alcuna competenza sul monitoraggio dei prezzi dei medicinali. Si vedrà come questa affermazione sia parzialmente mitigata dai recenti interventi dell'amministrazione Biden.

[235] L'uso *off-label*, ossia fuori-etichetta, si riferisce all'impiego di un farmaco per una condizione, una popolazione di pazienti o una dose diversa da quelle approvate dalle autorità regolatorie. Sebbene il farmaco sia stato autorizzato per specifiche indicazioni terapeutiche, la pratica *off-label* viene adottata quando i medici decidono di prescrivere un medicinale per trattare altre patologie o per usi non contemplati nelle informazioni ufficiali sul prodotto. Questo utilizzo può essere giustificato da evidenze scientifiche emergenti, esperienze cliniche consolidate o dalla necessità di opzioni terapeutiche alternative. In tal senso si consideri il contributo di A. PARZIALE, *Responsabilità civile da usi off-label di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA*, in *Danno e Responsabilità*, 2023, p.: 273 e ss. In merito alla sola disciplina statunitense valga il rinvio a J. M. BECK, *Off-label use in the twenty-first century: Most myths and misconceptions mitigated*, *UIC Law Review*, 2021, p.: 1 e ss.

semplicemente, i produttori (sovente) non incassano prezzo di listino del farmaco ma un prezzo ridotto anche rispetto a quello praticato ai distributori all'ingrosso (*wholesale distributor*), ciò avviene in ragione del fatto che i distributori sono i soggetti della *supply chain* incaricati della distribuzione del medicinale ai rivenditori al dettaglio o alle strutture sanitarie. È su di essi che grava il trasporto e la diffusione sul territorio statunitense del medicinale, e pertanto è ad essi che si deve principalmente il sovrapprezzo sul costo del medicinale che si applica al destinatario finale (quale che esso sia, la struttura sanitaria o il paziente). Come i distributori all'ingrosso così vale pure per i *pharmacy benefit managers* che, in qualità di intermediari rispetto alla fornitura di medicinali presso le farmacie (senza vincoli fiduciari, ossia liberi di agire senza il mandato delle aziende farmaceutiche) possono, a loro volta, applicare sconti o sovrapprezzi.

Quanto affermato non equivale a sostenere che negli Stati Uniti non vi siano forme di tutela a garanzia dell'accesso alle terapie da parte dei pazienti. Se lo scenario si limitasse a quanto espresso nei periodi precedenti, in assenza di qualsivoglia regolamentazione, anche il paziente più munifico avrebbe difficoltà ad accedere ai servizi sanitari e ai medicinali. Vi sono infatti, oltre alle assicurazioni private[(236)], che sono l'istituto più utilizzato dai cittadini statunitensi che abbiano le capacità economiche per beneficiarne, programmi statali e federali volti a garantire la copertura per la spesa dei medicinali per i trattamenti ordinari e per le malattie ad alta diffusione, come per le malattie rare.

I programmi di assicurazione federale più conosciuti sono *Medicare* e *Medicaid*. Il primo, *Medicare*, è stato istituito nel 1965 con il *Social Security Act*, e offre copertura assicurativa principalmente agli individui di 65 anni o più, estendendosi

[(236)] Sull'utilizzo dell'istituto dell'assicurazione private negli Stati Uniti si consideri R. I. FIELD, *Government as the crucible for free market health care: Regulation, reimbursement, and reform*, in *University of Pennsylvania Law Review*, 2011, p. 1708: ‹‹*The United States is the only industrialized country without a universal health insurance system that guarantees coverage to all citizens. The result is that over 50.7 million Americans were uninsured in 2009.The uninsured face considerable difficulty in obtaining even routine care, as well as the prospect of financial ruin in the event of a medical emergency. This situation was the major impetus behind the passage of PPACA*››. I dati a cui fa riferimento l'articolo non sono recenti, si leggano: B. VLADECK, *Editorial, Universal Health Insurance in the United States: Reflec- tions on the Past, the Present, and the Future*, in *American journal of public health*, 2003, p.: 16-19; D. A. HYMAN, M. HALL, *Two cheers for employment-based health insurance*, in *Yale journal of health policy, law, and ethics*, 2001, p.:23-57.

anche a persone con disabilità o malattie renali terminali[237]. Il secondo, *Medicaid*, anch'esso istituito con il *Social Security Act*, mira a tutelare gli individui a basso reddito[238].

L'esistenza dei due programmi è sufficiente a provare l'esistenza di istituti e programmi a beneficio dei cittadini vulnerabili, ma non valgono ad affermare che il sistema sanitario statunitense offra una tutela universalistica. Sarebbe piuttosto corretto affermare, ma si avrà modo di tornare sul punto nei paragrafi, che *Medicare* e *Medicaid* sono i due programmi minimi di tutela sanitaria del cittadino statunitense. L'approccio seguito nella composizione dei programmi assicurativi federali infatti tende a non tenere conto delle cure e delle terapie innovative per la cura delle malattie rare (*i.e.* i farmaci orfani)[239].

Oltre a prestare particolare attenzione alle modalità di accesso ai medicinali, il governo degli Stati Uniti ha concentrato i suoi sforzi sull'analisi delle dinamiche di mercato più recenti, che hanno mostrato un aumento considerevole dei prezzi di tutti i farmaci (che siano o meno ad uso ospedaliero). L'aumento dei costi dei farmaci, superiore al tasso di inflazione degli ultimi anni, è stato una delle principali preoccupazioni dell'amministrazione Biden. Con l'*Inflation Reduction Act* del 2022 il legislatore statunitense è intervenuto a regolare (parzialmente) la definizione dei prezzi dei medicinali. La riforma (la cosiddetta "*Prescription Drug Pricing Reform*") ha un valore storico per gli Stati Uniti perché rappresenta un allontanamento dai principi che hanno informato gli interventi legislativi sul settore sanitario nelle ultime decadi, per strutturare un sistema in una logica assistenziale e non più solo di regolazione del mercato[240].

Tra i vari interventi, quello di maggiore rilievo è stato l'assegnazione al *Department of Health and Human Services* (del quale, giova ricordare, fa parte anche la FDA) della facoltà di negoziare i prezzi di determinati medicinali coperti dal

---

[237] Per dettagli sulle patologie coperte dal sistema assicurativo si consideri *Medicare Program – General Information*, le cui informazioni sono reperibili *online* al seguente indirizzo: www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareGenInfo/index.html.

[238] *Eligibility, Medicaid*, elenco e schede descrittive consultabili *online* al seguente indirizzo: www.medicaid.gov/medicaid-chip-program-information/by-topics/eligibility/eligibility.html.

[239] Si parla di tendenza in quanto i meccanismi che permettono di ascrivere un determinato medicinale ai programmi di assicurazione federale sono determinati da argomentazioni e negoziazioni politiche; e non (sempre) da automatismi.

[240] K. KEISLER-STARKEY et al., *Health insurance coverage in the United States: 2019*, in *Washington, DC: US Census Bureau*, 2020.

programma *Medicare*. Questo significa che, per quella parte di spesa sanitaria gestita dal legislatore statunitense tramite amministrazione pubblica, il prezzo di quei medicinali dovrà essere stabilito in accordo con le autorità competenti[241].

La riforma rappresenta un significativo passo avanti verso sistemi di controllo centralizzato per la determinazione dei prezzi dei medicinali, sebbene non raggiunga la stessa ampiezza in termini di terapie coperte se comparato rispetto a quello italiano. Ad esempio, ne sono escluse una buona parte delle terapie offerte con i farmaci orfani.

Per comprendere appieno questa considerazione, è tuttavia necessario esaminare i meccanismi dei programmi di assistenza federali.

6.3.1. *Medicare*

Come regola generale perché un medicinale sia coperto dal *Medicare* è necessario che questo sia ‹‹*reasonable and necessary for the diagnosis or treatment of an illness or injury or to improve the functioning of a malformed body member*››[242]. Stando a tale definizione qualsiasi prodotto medicinale sarebbe potenzialmente ascrivibile alla copertura assicurativa. Tuttavia, oltre ai limiti imposti ai beneficiari – giova ricordare che possono beneficiare del programma federale gli individui di 65 anni o più, le persone con disabilità o affette da malattie terminali dei reni – l'elenco dei medicinali e delle terapie coperte è tassativo.

Negli anni, ossia dalla sua istituzione nel 1965 con il *Social Security Act* si è discusso ampiamente sull'estensione (oltre alle modalità con cui questa avvenga) della copertura assicurativa federale. Nel 2003 il Congresso ha aggiornato *Medicare* approvando il *Medicare, Prescription Drug, Improvement, Modernization Act*[243]. Con questa legge, per dare una misura della natura dell'intervento, sono stati aggiunti al prontuario dei farmaci alcuni antitumorali ad uso orale.

Il caso è esplicativo della *policy* applicata in quanto permette di comprendere il doppio filtro applicato dal legislatore statunitense: il primo è l'identificazione di una categoria (i medicinali antitumorali ad uso orale), il secondo è l'identificazione dei

[241] La riforma non è, alla data di redazione del presente contributo, ancora pienamente applicabile. Per un contributo sulla questione si consideri M. J. MEHLMAN, K. A. VISOCAN, *Medicare and Medicaid: are they just health care systems?*, in *Houston law Review*, 1992, p.: 835-865.

[242] Social Security Act (*Exclusion from coverage and medicare as secondary payers*) Sec. 1862. 42 U.S.C. 1395y (a).

[243] *Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003*, Pub. L. No. 108-173, 117 Stat. 2066.

medicinali che rispondessero a tale classificazione. In altre parole, la copertura offerta da *Medicare* è notevolmente circoscritta se paragonata alla totalità della popolazione statunitense. Senza contare che le malattie maggiormente debilitanti o letali hanno origine genetica o insorgono in periodi giovanili. Per esse, che sono la quasi totalità delle malattie rare, *Medicare* non offre copertura alcuna, o la potrebbe offrire, limitatamente ai medicinali elencati nel prontuario, per coloro che abbiano superato (evenienze particolarmente rara) la fascia di età dei 65 anni o che siano affetti da disabilità[244].

6.3.2. *Medicaid*

Il funzionamento di *Medicaid* è differente rispetto a quello di *Medicare*, perché differente è lo scopo perseguito dal programma. Se *Medicare* ha il fine di tutelare i soggetti fisicamente vulnerabili (gli anziani e i disabili), *Medicaid* è finalizzato a tutelare le persone meno abbienti.

Medicaid copre un numero di servizi minimi che possono essere eventualmente ampliati da ciascun stato federato, tra i quali: i servizi ambulatoriali; le vaccinazioni dell'infanzia, i servizi di assistenza alla gravidanza, i servizi di infermieristica ostetrica. Tra questi servizi figurano anche alcuni farmaci che sono soggetti a prescrizione.

Se un'azienda farmaceutica desidera che un proprio prodotto, del quale detiene l'autorizzazione all'immissione in commercio (*melius*, *approval*), rientri nel prontuario dei medicinali coperti da *Medicaid*, deve stipulare un apposito accordo con il *Secretary* del HHS[245], ossia il Segretario del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti, che è l'ufficio posto a capo dei programmi di assistenza pubblica sanitaria[246]. Per i farmaci coperti dispensati agli iscritti a *Medicaid*, il produttore deve offrire uno sconto in base alle formule previste dalla legge federale, che variano a seconda del tipo di farmaco. Eppure, nonostante la presenza di sconti applicati in ragione della ascrizione del medicinale ad al prontuario dei medicinali coperti da *Medicaid*, vi è chi sostiene tale sistema incentivi i produttori a offrire i

[244] Si rinvia a S. A. CHANNICK, *The Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003: Will it Be Good Medicine for U.S. Health Policy?*, in *Elder LJ*, 14, 2006, p.:237 e ss.

[245] 42 U.S.C. § 1396r-8(a)(1) (2012), che tuttavia stabilisce un'eccezione, ossia la regola in parola è valida fintanto che: ‹‹*the Secretary may authorize a State to enter directly into agreements with a manufacturer [...]*››.

[246] Tra i quali figura *Medicaid*.

medicinali a prezzi superiori rispetto alle aspettative di vendita del prodotto. In altre parole, secondo alcuni il sistema di definizione degli sconti secondo i termini di legge è facilmente eludibile dal titolare all'immissione in commercio, il quale non è tenuto ad offrire il prodotto, prima dell'applicazione dello sconto, secondo criteri di ancoraggio ai prezzi offerti per medicinali simili, ma a sua discrezione[(247)].

Mancherebbe dunque negli Stati Uniti, anche per quanto riguarda i prodotti medicinali il cui valore non sia determinato dal libero mercato, un sistema che ne ammetta la comparazione rispetto al valore di medicinali che possano essere considerati simili rispetto all'indicazione terapeutica di destinazione.

La circostanza poi che i medicinali orfani, ossia i medicinali salva vita, non siano coperti dai programmi assicurativi aggrava lo scenario in analisi, ponendo in contrapposizione due sistemi giuridici, quello italiano e quello statunitense, che nello spettro delle politiche sanitarie per l'offerta delle terapie salvavita si pongono ai poli opposti: quello italiano per il quale la terapia salvavita è una terapia rimborsata, e quello statunitense dove la terapia salvavita, salvo poche eccezioni, non è sistematicamente coperta da programmi assicurativi federali[(248)].

[(247)] D. H. HOWARD et al., *Pricing in the Market for Anticancer Drugs*, in *Journal of Economic Perspectives*, Vol. 29, n. 1, 2015.

[(248)] R. I. FIELD, *Government as the crucible for free market health care: Regulation, reimbursement, and reform*, op. cit.

CAPITOLO III

I FARMACI ORFANI

SOMMARIO: 1. Definizione. – 2. Contesto storico. – 2.1. Premesse. – 2.2. Dal Talidomide …. – 2.3. …Al Kefauver-Harris *amendment*. – 2.4. L'*Orphan Drug Act*. – 3. Il contenuto dell'*Orphan Drug Act*. – 3.1. Preamboli, definizioni e requisiti: prime considerazioni. – 3.2. Il *salami slicing* e il caso Epogen. – 3.3. La disciplina di favore. – 3.3.1. Gli incentivi. – 3.3.2. L'esclusiva di mercato. – 4. La disciplina europea. – 4.1. I criteri per la designazione. – 4.2. I criteri alternativi: l'articolo 3(1)(a). – 4.3. Altri requisiti: l'articolo 3(1)(b). – 4.4. Gli incentivi. – 5. Primi rilievi in materia di *legal transplant*.

1. DEFINIZIONE

I farmaci orfani sono i medicinali intesi al trattamento delle malattie rare.

Nonostante la dicitura, si stima che sia stato scoperto un numero di malattie rare che oscilla tra le cinquemila e le ottomila. Queste malattie coinvolgono una percentuale della popolazione europea oscillante tra il 6% e l'8% che corrisponde ad un numero relativamente esiguo di persone se comparato con la totalità della popolazione. Ciascuna malattia rara richiede un trattamento specifico e, a ciascun trattamento, corrisponde un differente medicinale. In altre parole, è difficile che esista un medicinale che sia inteso al trattamento di più malattie rare, a meno che tali malattie non appartengano al medesimo *genus*[(249)].

Come si è avuto modo di anticipare nelle premesse, la caratteristica precipua dei medicinali orfani è quella di essere altamente innovativi, di richiedere l'investimento di somme ingenti per il completamento della fase prodromica alla commercializzazione di ricerca e sviluppo e di non garantire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di recuperare i costi di investimento, anche beneficiando della disciplina ordinaria per la commercializzazione dei medicinali (ossia dell'istituto della tutela regolatoria).

In assenza di una disciplina che ne incentivi lo sviluppo e la produzione, le aziende farmaceutiche non investirebbero nella ricerca e nello sviluppo di tali

[(249)] La precisazione e è necessaria per meglio comprendere il fenomeno del *salami slicing*, che verrà affrontato in uno dei paragrafi successivi del presente capitolo.

medicinali, lasciando, quale conseguenza, i pazienti affetti da malattie rare, privi di cura.

Tali considerazioni sono riflesse nei preamboli del Regolamento (CE) 141/2000 il quale raccoglie la disciplina in materia di farmaci orfani, dove si 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»››[(250)].

I medicinali per il trattamento delle malattie rare sono dunque prosaicamente definiti "orfani" perché in assenza di inventivi sarebbero privi di un "genitore" nel senso latino del termine, ossia di qualcuno che li generi. Tuttavia, tale dicitura non è opera dell'inventiva del legislatore europeo, ma di quello statunitense.

Negli Stati Uniti i farmaci orfani beneficiano di una disciplina *ad hoc* dal 1983, anno in cui è stato promulgato l'*Orphan Drug Act*. Né si può affermare che il legislatore europeo sia stato il secondo a farsi carico di disciplinare la commercializzazione di questi medicinali essendo stato preceduto da quello giapponese (1995), singaporiano (1997) e australiano (1998). Si può invece affermare che il legislatore europeo ha compiuto un'opera di adattamento rispetto ad un fenomeno che ha acquisito nelle ultime due decadi del XX secolo una portata globale. Né se ne fa mistero: ‹‹[...] esistono incentivi per lo sviluppo di medicinali orfani dal 1983 negli Stati Uniti e dal 1993 in Giappone. [...] nell'Unione europea state intraprese sinora solo azioni limitate per promuovere lo sviluppo dei medicinali orfani, sia a livello nazionale che comunitario; per poter sfruttare un mercato più ampio possibile ed evitare la dispersione di risorse limitate tali azioni trovano migliore riscontro se svolte a livello comunitario; un intervento comunitario è preferibile ad una serie di provvedimenti nazionali non coordinati fra loro, che possono dar luogo a distorsioni della concorrenza e creare ostacoli agli scambi intracomunitari››[(251)].

È opinione dello scrivente che tale opera di adattamento sia avvenuta per mezzo di un *legal transplant* nella sua dimensione più semplice e di immediata comprensione,

[(250)] Considerando n. 1 del Regolamento (CE) 141/2000.
[(251)] Considerando n. 2 e 3 del Regolamento (CE) 141/2000.

ossia mediante una riproduzione (salvo alcuni aggiustamenti minori) degli istituti e degli incentivi proposti dal legislatore statunitense nell'*Orphan Drug Act*.

E ciò sarebbe avvenuto senza che il legislatore europeo abbia preso in considerazione il differente contesto storico e normativo in cui tali istituti sarebbero stati applicati.

In particolare, adottando lo strumento legislativo del regolamento europeo, che presenta la caratteristica precipua di essere direttamente applicabile in ciascun stato membro, il legislatore europeo sembrerebbe non aver preso in considerazione l'effetto che tale disciplina avrebbe avuto sui sistemi sanitari degli stati membri che, come noto, presentano strutture tra loro profondamente differenti; se non altro per le modalità di erogazione delle terapie salvavita. D'altro canto, la decisione di optare per lo strumento legislativo del regolamento sembrerebbe essere stata dettata da una logica di politica sanitaria: ossia il desiderio che tali terapie siano offerte e distribuite in maniera equanime a tutti i pazienti affetti da malattie rare sul territorio dell'Unione europea senza disomogeneità e discriminazioni dettate dalle discipline nazionali.

L'adozione di un regolamento ha infatti impedito l'ingenerarsi di una competizione tra gli stati membri i quali, si suppone, si sarebbero impegnati a offrire incentivi ulteriori e differenti rispetto a quelli oggi previsti dall'attuale Regolamento (CE) 141/2000, con il fine di attirare gli investimenti delle aziende farmaceutiche.

Così facendo, come spesso accade per le materie non armonizzate dal diritto dell'Unione europea, si sarebbe creato un *hub*, uno stato membro, specializzato nello sviluppo e offerta di terapie mediante farmaci orfani; e quale naturale conseguenza della creazione di un *hub* dedicato al trattamento mediante farmaci orfani sarebbe emerso il fenomeno del turismo sanitario[(252)]. Circostanza che i pazienti affetti da

[(252)] In materia di turismo sanitario si consideri il contributo di S. MENTO, *I sistemi sanitari nazionali e il principio di libera circolazione dei servizi nella Comunità europea*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2006, p.: 1309 e ss. Oppure per un contributo non ti matrice giuridica si consideri M. MOURTZOU, *Health Informatics Applications and Tourism: Personalized Information for Patients with Rare Diseases*, in *International Journal of Caring Sciences*, 2022, ivi si osserva come il turismo sanitario si stia trasformando in un nuovo e separato settore commerciale: ‹‹*Recently there is a global trend of promoting therapeutic/curative tourism as a tool to support patients with rare and chronic diseases. Therapeutic tourism reached a value of 678.5 billion dollars in 2017, with the relevant trips taking place annually accounting for 15% of the total trips, which puts him in the second place of tourist preferences after cultural tourism. It includes the basic elements of a travel experience: transportation, accommodation, entertainment etc., in combination with therapeutic services: physiotherapy, rehabilitation activities in nature, balneotherapies, thalassotherapies, etc. Therapeutic tourism contributes to the relief of symptoms, the prevention of isolation often experienced by sufferers of a rare disease, the fulfilment of social needs and the improvement of life quality in the long term*››.

malattie rare, perlopiù terminali o debilitanti, non potrebbero permettersi. Infatti, sebbene il turismo sanitario possa essere generalmente considerato un fenomeno apprezzabile, poiché consente ai pazienti di accedere a terapie negli Stati membri, è altrettanto vero che risulta materialmente difficilmente praticabile. Non tutti i pazienti dispongono delle risorse economiche necessarie per trasferire la propria residenza in un altro Stato membro, circostanza che potrebbe essere richiesta dalla continuità delle terapie, e non tutti i pazienti possiedono le capacità fisiche per sostenere uno spostamento dalla struttura ospedaliera di ricovero[(253)].

Ponendo dunque attenzione alla scelta operata del legislatore europeo, l'uso del regolamento europeo come strumento normativo solleva alcune considerazioni.

Incidentalmente, secondo l'opinione di chi scrive, il rischio della creazione di un *hub* per la somministrazione di terapie tramite farmaci orfani, benché non menzionato nei preamboli del Regolamento (CE) n. 141/2000, sarebbe stato adeguatamente gestito e contemperato anche tramite l'adozione di una direttiva. Quest'ultima, rispetto al regolamento, avrebbe consentito agli stati membri maggiore libertà di integrare la disciplina relativa alla commercializzazione dei farmaci orfani con l'organizzazione dei rispettivi sistemi sanitari nazionali.

Dunque, per comprendere appieno le ragioni del legislatore e le motivazioni sottese all'introduzione degli istituti e degli incentivi per lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali orfani nell'Unione Europea, è necessaria un'analisi del formante legislativo.

Così, dato il riferimento esplicito alla normativa vigente negli Stati Uniti[(254)], si debbono esaminare le vicende storiche e le ragioni che hanno portato all'emanazione dell'*Orphan Drug Act*.

2. CONTESTO STORICO – LONG ROAD TO REGULATION

2.1. PREMESSE

L'*Orphan Drug Act*, approvato negli Stati Uniti nel 1983, ha rappresentato la prima legge a livello globale ad introdurre una definizione di farmaco orfano e a regolare la produzione e la commercializzazione della categoria.

[(253)] Ne parla C. CAMPIGLIO, *Valori fondamentali dell'ordinamento interno e scelte di cura transfrontaliere*, in *Rivista di Diritto Internazionale Privato e Processuale*, 2016, p.: 371 e ss.

[(254)] Il riferimento è ancora una volta al Considerando n. 2 del Regolamento (CE) 141/2000.

La legge in parola ha segnato profondamente il mercato farmaceutico statunitense e globale e ha avvito la stagione dello sviluppo e della ricerca per il trattamento delle malattie rare. È sotto l'egida dell'ODA che il mercato farmaceutico e delle biotecnologie è fiorito. Il suo principale autore e promotore, Henry A. Waxman, membro di lunga data del partito democratico e della Camera dei Rappresentanti per lo stato della California (dal 1975 al 2015), definì l'ODA ‹‹*an example of government at its finest*››[(255)].

Per Waxman la legge sui farmaci orfani rappresentava la prova di come le istituzioni e il Congresso fossero rappresentativi dei bisogni dei cittadini e non (solo) di interessi di mercato. E così venne percepita la sua entrata in vigore dalle associazioni di pazienti affetti da malattie rare tanto da affermare che l'ODA come: ‹‹*one of the most successful pieces of health related legislation passed in the United States*››[(256)].

La percezione della legge oggi è profondamente mutata. Sono invero in molti a sostenere che l'intervento del legislatore statunitense fosse originariamente inteso più alla massimizzazione dei profitti delle aziende farmaceutiche che alla tutela dei pazienti. Prova ne sia che i farmaci orfani sono oggi i medicinali più costosi in commercio negli Stati Uniti e, pertanto, inaccessibili per la maggior parte dei pazienti affetti da malattie rare[(257)].

Tuttavia, è altrettanto vero che molto del mercato farmaceutico è cambiato a seguito e in ragione dell'entrata in vigore dell'*Orphan Drug Act*, avvenuta ormai più di quarant'anni addietro.

2.2. DAL TALIDOMIDE…

Le vicende storiche che hanno condotto all'ideazione dell'*Orphan Drug Act* risalgono agli anni '60 del secolo scorso e sono connesse allo scandalo del Talidomide[(258)].

---

(255) H. A. WAXMAN, *The Waxman Report: How Congress Really Works*, New York, Twelve, 2009, p. 73.

(256) C. NOVAS, *Orphan drugs, patient activism and contemporary healthcare*, in *Quaderni. Communication, technologies, pouvoir*, 2009, p. 18. Per uno studio approfondito dell'attivismo politico delle associazioni di pazienti negli Stati Uniti e di come queste abbiano contribuito alle iniziative legislative in materia sanitaria si rinvia a S. EPSTEIN, *Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge*, vol. 7, University of California Press, Berkeley/Londra/Los Angeles, 1996.

(257) M. E. HAFFNER, J. TORRENT-FARNELL, P. D. MAHER, *Does orphan drug legislation really answer the needs of patients?*, in *The lancet*, 371, p.: 2041-2044.

(258) Per un riferimento all'evoluzione delle *policies* e delle norme regolanti il mercato dei farmaci negli Stati Uniti si consideri l'opera di D. A. TOBBELL, *Pills, Power, and Policy: The Struggle for Drug*

Il Talidomide è[259] un medicinale, a suo tempo conosciuto con il nome commerciale di *Contergan* o *Distaval*, sintetizzato nel 1952 dall'azienda chimica svizzera *Chemische Industrie Basel*[260] . Il prodotto fu acquistato nel 1957 dalla casa farmaceutica *Chemie Grunenthal*, la quale, prima di procedere alla sua commercializzazione (il medicinale era inteso al trattamento dell'epilessia), avvenuta nel 1958, condusse ulteriori sperimentazioni sugli animali e studi clinici al fine di valutarne l'efficacia[261].

Tali studi permisero di stabilire che, tra gli effetti prodotti dal medicinale, oltre all'interruzione degli episodi epilettici, vi era anche la sonnolenza. Per questa ragione, la società titolare del farmaco estese le indicazioni terapeutiche del prodotto al trattamento dei disturbi del sonno, per alleviare lo stato d'ansia, la tensione e la nausea mattutina (*morning sickness*). Il Talidomide venne pertanto commercializzato come sedativo, antinausea e ipnotico in quarantasei stati e prescritto con maggiore frequenza alle donne incinta per alleviarne i disturbi. Questo si verificò nonostante l'assenza di studi clinici sugli effetti del farmaco su animali in stato di gravidanza.

Sin dalla prima commercializzazione del prodotto sono stati documentati casi di teratogenesi nei neonati le cui madri avevano assunto il medicinale. Tuttavia, i primi dati univoci riguardanti la correlazione tra l'assunzione del farmaco e tali fenomeni furono registrati nel 1960. In quell'anno, oltre alle statistiche sulle nascite di bambini con difetti congeniti (focomelia), furono rilevati anche dati sugli aborti spontanei. Complessivamente, si registrarono circa diecimila casi[262].

Accertata la correlazione tra l'insorgenza dei casi di focomelia e la somministrazione del Talidomide, la Grand Bretagna fu la prima a ritirare il prodotto

---

Reform in Cold War America and its Consequences, University of California Press, Berkeley & Los Angeles, 2011.

[259] L'utilizzo del tempo verbale presente è giustificato dal fatto che il Talidomide è un medicinale tuttora in commercio per il trattamento di malattie tumorali (come il mieloma multiplo), e altre malattie debilitanti come la sindrome di Behçet o l'eritema nodoso leproso.

[260] R. R. SHAH, *Thalidomide, drug safety and early drug regulation in the UK*, in *Adverse drug reactions and toxicological reviews*, 2001, p.: 199-255.

[261] Sono in molti ad aver affrontato l'argomento specialmente in materia di responsabilità del produttore. A tal proposito si considerino i contributi di V. JACINTO, *La prescrizione del risarcimento per i danni da somministrazione di talidomide (ovvero della "probatio diabolica")*, in *Danno e Responsabilità*, 2024, p.: 469 e ss., per quanto concerne le pronunce più recenti delle corti italiane. E. RANIERI, *Prodotto difettoso*, in *Digesto delle discipline privatistiche*, 2016.

[262] N. VARGESSON, *Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms*, in *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2015, p.:140–156.

dal mercato il 2 gennaio 1961. Gli altri stati europeo ritirarono il medicinale nei mesi successivi (l'Italia nel settembre 1962).

Nonostante negli Stati Uniti il Talidomide non fosse stato autorizzato all'immissione in commercio, l'evento ebbe un notevole eco mediatico e indusse i *policy maker* e con essi i rappresentanti politici a riconsiderare le regole sulla commercializzazione dei medicinali[(263)]. Il dibattito portò all'entrata in vigore nel 1962 del *Kefauver-Harris Act*, con il quale si modificò radicalmente il *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*.

2.3. … AL KEFAUVER-HARRIS *AMENDMENT*

Il *Kefauver-Harris Act*, che prende il nome dai suoi due promotori, il senatore Carey Estes Kefauver, e il rappresentante Oren Harris, entrambi militanti del partito democratico, introdusse nella legislazione del farmaco alcuni principi che trovano ancora oggi applicazione sia negli Stati Uniti che, di riflesso, in Europa[(264)].

In particolare, uno di questi principi, è quello secondo il quale un medicinale, per essere commercializzato, debba essere sicuro e garantire un certo livello di efficacia sulla salute umana. Ed è proprio in ragione di tale intervento legislativo che viene adottato il criterio dell'equilibrio tra rischio e beneficio rispetto alla commercializzazione del prodotto medicinale (ossia il delta positivo nella valutazione e bilanciamento delle possibili reazioni avverse rispetto ai benefici che deriverebbero dalla somministrazione di un medicinale). Per questa ragione il *Kefauver-Harris Act* è anche conosciuto come il "*Drug Efficacy Amendment*".

[(263)] La ragione per la quale, nonostante le prospettive di un mercato florido, il Talidomide non è stato commercializzato negli Stati Uniti è legata alla figura della Dott.ssa Frances Oldham Kelsey. La Dott.ssa Kelsey, farmacologa a suo tempo coinvolta nel processo autorizzativo del medicinale presso la *Food and Drug Administration* (ulteriore elemento di colore è dovuto al fatto che si trattava del suo primo incarico), si rifiutò di rilasciare parere positivo alla commercializzazione del medicinale. Gli studi sul Talidomide non avevano rilevato alcun evento avverso del farmaco e, il solo fatto che il medicinale non presentasse controindicazioni (e oggi è fatto notorio che qualsiasi medicinale produce effetti avversi o presenta controindicazioni), le fece supporre che gli studi condotti non fossero stati sufficientemente accurati. In assenza di una disciplina rigorosa sulla conduzione degli studi clinici la voce della Kelsey rimase isolata e l'operato della Dottoressa, in ragione della notorietà e ampia diffusione del medicinale, fu profondamente criticato. Tuttavia, come insegna la storia, la vicenda sul Talidomide le diede ragione e fu insignita il 7 agosto 1962 del *President's Award for Distinguished Federal Civilian Service* dal presidente allora in carica J. F. Kennedy. La sua storia è raccontata in molti contributi, di seguito una selezione: L. BREN, *Frances Oldham Kelsey: FDA medical reviewer leaves her mark on history*, in *FDA Consumer magazine*, March-April 2001; C. K. WARSH, *Frances Oldham Kelsey, the FDA, and the Battle Against Thalidomide*, Oxford University Press, New York, 2024; K. J. RICE, *The thalidomide tragedy and the United States*, in *Tenor of Our Times*, 2019, p.: 10.

[(264)] J.A. GREENE, S.H. PODOLSKY. *Reform, regulation, and pharmaceuticals--the Kefauver-Harris Amendments at 50*, in *N Engl J Med*., 367(16), 2012, p.:1481-1483.

Le modifiche apportate al *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* furono numerose. Tuttavia, per ciò che qui rileva, è sufficiente menzionare che, prima dell'introduzione della normativa in questione, le aziende farmaceutiche erano obbligate a dimostrare una sicurezza generica del medicinale per poterlo commercializzare. Con l'entrata in vigore del *Drug Efficacy Amendments*, si richiede ora anche di comprovare l'efficacia del farmaco:

> ‹‹*Sec. 102. (a) (1) Section 201 (p) (1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 321 (p) (1)), defining the term "new drug", is amended by (A) inserting therein, immediately after the words "to evaluate the safety", the words "and effectiveness", and (B) inserting therein, immediately after the words "as safe", the words "and effective". (2) Section 201 (p) (2) of such Act (21 U.S.C. 321 (p) (2)) is amended by inserting therein, immediately after the word "safety", the words "and effectiveness" […]* ››[(265)].

Il *Kefauver-Harris Act* rappresentò una svolta fondamentale nel mercato farmaceutico, introducendo misure precauzionali per la commercializzazione dei medicinali. L'adozione di tali misure comportò un rinnovamento del ruolo e delle competenze della FDA, che divenne l'autorità responsabile non solo delle procedure autorizzative precedenti all'immissione in commercio dei medicinali, ma anche delle attività ispettive e di vigilanza successive al rilascio delle autorizzazioni[(266)]. Prova ne sia l'introduzione della norma che impose alle società interessate alla commercializzazione di un medicinale (i cosiddetti "*sponsor*") di notifica al FDA dell'avvio delle sperimentazioni cliniche su un nuovo prodotto (*investigational new drug*, altresì indicata con l'acronimo IND):

> ‹‹*Section 505(e) of such Act (21 U.S.C. 355(e)) is amended as follows: [...] (e) The Secretary shall, after due notice and opportunity for hearing to the applicant, withdraw approval of an application with respect to any drug under this section if the Secretary finds (1) that clinical or other experience, tests, or other scientific data show that such drug is unsafe for use under the conditions of use*

[(265)] The Kefauver-Harris Amendments to the Food, Drug and Cosmetic Act: Public Law 87-781-Oct. 10, 1962.

[(266)] S. PELTZMAN, *An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments*, in *Journal of Political Economy* Volume 81, Number 5 Sep. - Oct., 1973. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Promoting safe and effective drugs for 100 years*, in *FDA Consumer magazine, The Centennial Edition*, January-February 2006.

upon the basis of which the application was approved; (2) that new evidence of clinical experience, not contained in such application or not available to the Secretary until after such application was approved, or tests by new methods, or tests by methods not deemed reasonably applicable when such application was approved, evaluated together with the evidence available to the Secretary when the application was approved, shows that such drug is not shown to be safe for use under the conditions of use upon the basis of which the application was approved; [...]››[(267)].

In altre parole, alla *Food and Drug Administration* (FDA) è stato conferito il potere di controllare e determinare l'immissione in commercio di nuovi farmaci, un potere che è stato di volta in volta adeguato in base alla legislazione vigente. Tale competenza non è stata, a suo tempo, ben accolta dalle aziende farmaceutiche, le quali, in reazione all'aumento del rischio derivante dalla possibile negazione della commercializzazione dei loro prodotti (ossia, ammettendo la possibilità che la FDA potesse porre un veto sulla commercializzazione di prodotti non adeguatamente sviluppati a livello sperimentale), si sono concentrate su progetti meno innovativi per i quali le sperimentazioni cliniche avrebbero dato esito positivo. Alla luce del nuovo quadro normativo, gli *stakeholder* del mercato farmaceutico hanno dunque modificato le loro strategie nella selezione dei programmi (studi clinici) per lo sviluppo di nuovi prodotti. In questa selezione, i produttori hanno privilegiato quei programmi di commercializzazione di nuovi prodotti che avevano maggiori probabilità di soddisfare i nuovi requisiti di sicurezza ed efficacia e che risultavano più redditizi.

Come conseguenza, si è verificata una compressione del mercato farmaceutico. Infatti, un farmaco destinato a malattie e condizioni comunemente conosciute richiede dati clinici facilmente reperibili per il suo sviluppo. Ciò implica che le sperimentazioni cliniche sono meno complesse e meno estese rispetto a quelle necessarie per lo sviluppo delle terapie innovative.

Così, una sperimentazione clinica meno estesa (e quindi meno costosa) può offrire maggiori possibilità di profitto, specialmente se il farmaco è destinato a malattie o condizioni uniformemente diffuse sul territorio (nel caso di specie gli Stati Uniti).

[(267)] Public Law 87-781-Oct. 10, 1962.

2.4. L'ORPHAN DRUG ACT

È in tale contesto politico e sociale, e alla luce delle già menzionate dinamiche di mercato che disincentivavano lo sviluppo di terapie per il trattamento delle malattie rare, che emerge la necessità di disciplinare la commercializzazione dei farmaci "orfani".

Incidentalmente, si è discusso sull'origine di questa definizione. Secondo alcuni, come pure a parere dello scrivente, il termine "orfano" sarebbe dovuto all'eccezionale natura di tali medicinali che, in assenza di incentivi allo sviluppo, sarebbero privi di aziende *sponsor*. Secondo altri invece il termine "orfano" sarebbe originato da alcuni articoli divulgativi per indicare i medicinali intesi al trattamento pediatrico e per i quali non erano stati condotti gli studi per la popolazione adulta. Quale che sia la ricostruzione corretta del lemma, questi medicinali erano identificati in ragione della limitata circolazione e della ridotta capacità di generare profitto per l'azienda *sponsor*[(268)].

La riduzione della ricerca e dello sviluppo di farmaci (al tempo per la maggior parte salvavita) divenne evidente agli esperti del settore scientifico e posto all'attenzione della classe politica[(269)].

Una prima iniziativa fu rappresentata dall'istituzione, mediante il *Pubic Health Service Act* del 1975, del *Congressional Commission for the Control of Huntington's Disease and Its Consequences*, una commissione presieduta da Marjorie Guthrie[(270)]. Fu proprio tale commissione a rilevare come le aziende farmaceutiche non fossero interessate allo sviluppo di medicinali per il trattamento delle malattie rare (tra le quali figura proprio la malattia di Huntington[(271)])[(272)]. Quale conseguenza, il senatore

---

(268) Per una panoramica sulle vicende storiche che hanno portato all'adozione dell'Orphan Drug Act si considerino: K. MIKAMI, *Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy*, in *Social History of Medicine*, Volume 32 (3), 2019, p.: 609–630; G.P. PROVOST, *"Homeless" or "Orphan" Drugs*, in *American Journal of Hospital Pharmacy*, Volume 25 (11), 1 novembre 1968, p.: 609 e ss.

(269) A. DAEMMRICH, *Invisible monuments and the costs of pharmaceutical regulation: twenty-five years of drug lag debate*, in *Pharmacy in history*, 45(1), 2003, p.: 3-17.

(270) Marjorie Guthrie, nota alle cronache con il nome di Marjorie Mazia, era una ballerina, insegnante di danza e attivista nel settore della salute. Divenne attivista nel campo della ricerca scientifica quando al marito, il musicista Woodie Guthrie, fu diagnosticata la malattia di Huntington.

(271) La malattia di Huntington e una malattia rara di tipo ereditario e degenerativo, che causa movimenti continui e scoordinati, disturbi cognitivi e del comportamento, il cui esordio avviene statisticamente in individui adulti tra i 40 e i 50 anni.

(272) Il riferimento è al report della Commissione in parola: *Report: Commission for the Control of Huntington's Disease and its Consequences, Volume I—Overview* (Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1977).

democratico Edward M. Kennedy propose nel disegno di legge sulla *Drug Regulation Reform* di introdurre un centro (il *National Center for Clinical Pharmacology*) che si occupasse di *advocacy* nell'istituzionalizzazione della ricerca e dello sviluppo di "*drugs of limited commercial value*"[(273)].

Gli sforzi di Kennedy stimolarono i vertici del FDA ad intervenire mediante l'istituzione di un comitato d'azione (la *Interagency Task Force*) che, assunta la rilevanza del tema, giunse alla conclusione che l'intervento governativo dovesse essere marginale e non sostanziarsi in aiuti economici o monetari per il settore farmaceutico[(274)].

La proposta di legge del senatore Kennedy, il *Drug Regulation Reform bill,* fallì l'approvazione congressuale prima nel 1978 e una seconda volta nel 1979.

Agli inizi degli anni '80 la democratica Elizabeth Holtzman propose un disegno di legge contente misure volte a: ‹‹*assist in the development of drugs for diseases and conditions of low incidence*››[(275)]. Il disegno di legge, contrariamente a quanto suggerito dalla *Interagency Task Force*, prevedeva un pacchetto di incentivi per le aziende farmaceutiche interessate allo sviluppo di farmaci per il trattamento di patologie a bassa incidenza sulla popolazione. La proposta non ottenne la maggioranza dei voti nella *House of Representative*.

Tuttavia, come spesso accade nella storia del diritto del farmaco, sono i singoli episodi a determinarne le vicende. La mancata approvazione del disegno di legge proposto dalla Holtzman non ebbe particolare eco mediatico (del resto la questione interessava solo le poche associazioni di pazienti affette da malattie rare). Tuttavia, la notizia venne pubblicata su un trafiletto del *The Los Angeles Times*, che venne letto da Maurice Klugman.

Maurice Klugman era affetto da una grave forma rara di tumore osseo; ma era anche produttore televisivo e fratello del celebre attore Jack Klugman, protagonista

---

(273) US Congress Senate Committee on Human Resources, *Drug Regulation Reform Act of 1978*: *Hearings before the Subcommittee on Health and Scientific Research, 95th Congress, 2nd Session* (Washington, DC: Government Printing Office, 1978).

(274) O usando le parole del *Special Report: Drugs of Limited Commercial Value* della *Interagency Task Force*: ‹‹*[...]the government should] be largely catalytic, managerial and supportive, with limited monetary or credit aid* ››.

(275) *US Congress House Committee on Interstate and Foreign Commerce, Drug Regulation Reform— Oversight Orphan Drugs: Hearing before the Subcommittee on Health and the Environment, 96th Congress, 2nd Session* (Washington, DC: Government Printing Office, 1980).

della serie televisiva *Quincy M.D.*, che narrava le vicende di un *coroner* (ossia di un medico legale).

I fratelli Klugman decisero di dedicare un episodio della serie televisiva al tema delle malattie rare. Nell'episodio dal titolo evocativo "*Seldom Silent, Never Heard*" un ragazzo affetto da Sindrome di Tourette (*i.e.*, una malattia rara) viene trovato morto in un cantiere. Nonostante gli inquirenti siano convinti che sia avvenuto un omicidio, il protagonista è di parere opposto. Si scoprirà così che il ragazzo è morto per assenza di cure mediche.

L'episodio ottenne un successo straordinario, aumentando la consapevolezza del pubblico riguardo alle malattie rare. Di conseguenza, nel 1983, Waxman presentò una proposta di legge, simile a quella proposta dalla collega Holtzman, che fu approvata con il nome di *Orphan Drug Act*[276] [277].

3. IL CONTENUTO DELL'ORPHAN DRUG ACT

3.1. PREAMBOLI, DEFINIZIONI E REQUISITI: PRIME CONSIDERAZIONI

L'*Orphan Drug Act* ha più di quarant'anni e nel tempo ha subito modifiche, ma non tanto significative da alterarne la struttura, gli istituti fondamentali e le definizioni. A tal proposito la legge in parola offre la già menzionata definizione di "farmaco orfano" come medicinale inteso al trattamento di malattie rare.

Per definire cosa sia una malattia rara il legislatore si affida a due criteri: uno di natura epidemiologica e uno di matrice economica. Una patologia può dunque dirsi rara se: (i) affligge un numero inferiore a duecentomila pazienti nel territorio degli Stati Uniti; o (ii) affligge un numero superiore ai duecentomila pazienti ma non vi è

[276] L'episodio è raccontato anche nel contributo di B. ANDRAKA-CHRISTOU, *Policy process lessons from the Orphan Drug Act: applications for health policy advocates*, in *Journal of Entrepreneurship and Public Policy*, 2015, p.: 278-297.

[277] Alcuni commentatori affermano, si ritiene a buon conto, che per valutare gli effetti dirompenti dell'*Orphan Drug Act*, questo debba essere letto in combinato disposto con il successivo *Hatch-Waxman Act* del 1984. Se ne è parlato diffusamente in merito ai requisiti di commerciabilità dei farmaci generici e in materia di formulazione dell'istituto dell'esclusiva di mercato. R. FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, in *Columbia J Law Arts*, op. cit., p. 67: ‹‹ *In the same Congress, legislators passed a bill related to marketing rights for what is known as "orphan drugs". Although the original Orphan Drug Act had been signed into law during the prior Congress, the Act did not stimulate much interest until the changes made during the Hatch-Waxman Congress. In short, the 1983- 1984 Congress set the stage for the system of Regulatory Property, along with its central role in modern drug development*››.

una ragionevole aspettativa che il costo dello sviluppo e della messa a disposizione del prodotto sia recuperato dalle vendite dello stesso negli Stati Uniti[278].

Tali requisiti sono verificati dalla FDA all'atto dell'avvio della procedura per la richiesta di designazione a farmaco orfano[279]. Perché lo *sponsor* (ossia il soggetto richiedente avente titolo) possa accedere agli incentivi previsti dall'*Orphan Drug Act* (si veda nel prosieguo), lo stesso deve fare richiesta affinché il farmaco ottenga la designazione a farmaco orfano[280].

Più specificamente, un'azienda farmaceutica può richiedere la designazione di farmaco orfano sia per un farmaco non autorizzato in precedenza sia per un nuovo uso di un farmaco già autorizzato dalla FDA. Un'azienda farmaceutica può ottenere più di una designazione a farmaco orfano per lo stesso farmaco per un'indicazione terapeutica differente. Inoltre, se la FDA ha già designato e approvato un farmaco orfano per una particolare malattia o affezione rara, un'azienda può ricevere una successiva designazione di farmaco orfano per un farmaco con lo stesso principio attivo o la stessa sostanza attiva, utilizzato per trattare la stessa malattia o affezione, se è in grado di presentare una "ipotesi plausibile" che il secondo farmaco sia clinicamente superiore (*clinically superior*) al primo[281].

Quest'ultimo profilo merita un approfondimento in quanto è proprio in questa disposizione che risiede uno dei maggiori benefici derivanti dalla designazione a farmaco orfano.

---

[278] 21 U.S.C. § 360bb. *Designation of drugs for rare diseases or conditions* (a)(2): ‹‹*For purposes of paragraph (1), 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 be recovered from sales in the United States of such drug […]*››.

[279] La procedura di designazione non coincide con quella autorizzativa, ma può essere prodromica o successiva alla stessa. Per il riferimento normativo, come segue: 21 U.S.C. § 360bb. *Designation of drugs for rare diseases or conditions* (a)(2): ‹‹ *[…] Determinations under the preceding sentence with respect to any drug shall be made on the basis of the facts and circumstances as of the date the request for designation of the drug under this subsection is made*››.

[280] 21 U.S.C. § 360bb. *Designation of drugs for rare diseases or conditions* (a)(1): ‹‹*The manufacturer or the sponsor of a drug may request the Secretary to designate the drug as a drug for a rare disease or condition*››.

[281]21 U.S.C. § 360cc. *Protection for drugs for rare diseases or conditions* (c)(1) ‹‹*If a sponsor of a drug that is designated under section 360bb of this title and is otherwise the same, as determined by the Secretary, as an already approved or licensed drug is seeking exclusive approval or exclusive licensure described in subsection (a) for the same rare disease or condition as the already approved drug, the Secretary shall require such sponsor, as a condition of such exclusive approval or licensure, to demonstrate that such drug is clinically superior to any already approved or licensed drug that is the same drug*››.

Stando alla lettera dell'*Orphan Drug Act* la designazione a farmaco orfano (salve le considerazioni che si proporranno nel prosieguo sugli incentivi e gli istituti di favore) non equivale *de facto* all'assunzione di un monopolio. La competitività tra le imprese di settore è garantita dalla possibilità per terzi di "sottrarre" la designazione a farmaco orfano dimostrando la superiorità clinica del farmaco sviluppato rispetto a quello in commercio. Lo sviluppo della ricerca scientifica, che altrimenti potrebbe essere ostacolato in condizioni di monopolio assoluto, sarebbe garantito non solo dalla possibilità per terzi di ottenere la designazione di farmaco orfano per il trattamento di una malattia rara già coperta da un medicinale esistente con tale designazione, ma anche dalla possibilità per il titolare del farmaco orfano già commercializzato di ottenere una nuova designazione per un prodotto diverso considerato clinicamente superiore.

Le due prospettive generano dinamiche di mercato meritevoli di analisi. Tuttavia in via preliminare è opportuno chiarire in che cosa consista la dimostrazione di superiorità clinica di un medicinale.

Un farmaco può dirsi clinicamente superiore quando il farmaco fornisce un vantaggio terapeutico significativo rispetto a un farmaco già approvato o autorizzato in termini di maggiore efficacia, maggiore sicurezza o fornendo un contributo significativo al paziente[(282)]. Nel dimostrare la superiorità clinica lo *sponsor* deve offrire documentazione provante un'ipotesi plausibile (*plausible hypothesis*) di superiorità clinica; ipotesi che è sottoposta al vaglio discrezionale del FDA.

Alla luce del quadro normativo delineato, nonostante le disposizioni sulla designazione dei farmaci orfani sembrino ammettere una certa fluidità del mercato, nella misura in cui terzi possono accedere e privare i *competitor* della designazione a farmaco orfano per il trattamento di una specifica malattia rara, nella sostanza tale facoltà non è esercitata. Le ragioni sottese a tale circostanza sono molteplici, ma potrebbero essere così riassunte: l'azienda farmaceutica *competitor* interessata alla designazione a farmaco orfano per una patologia per la quale è già in commercio altro farmaco orfano dovrebbe, per raggiungere tale risultato e beneficiare degli incentivi

[(282)] 21 U.S.C. § 360cc. *Protection for drugs for rare diseases or conditions* (2): ‹‹ *For purposes of paragraph (1), the term ''clinically superior'' with respect to a drug means that the drug provides a significant therapeutic advantage over and above an already approved or licensed drug in terms of greater efficacy, greater safety, or by providing a major contribution to patient*››.

offerto dall'*Orphan Drug Act*, concentrare le proprie risorse finanziarie per la cura di una patologia per la quale altra società ha già impiegato ingenti risorse finanziarie (per le quali si assume data la natura dei farmaci un livello alto della sofisticazione e tecnologia impiegata) e al contempo, per ottenere il giudizio favorevole dell'autorità competente, ossia la FDA, provare la superiorità clinica del proprio farmaco rispetto a quello già commercializzato.

Considerato poi che il giudizio della FDA è discrezionale, non potendovi essere un ragionevole grado di certezza che possa provare in maniera univoca la superiorità clinica di un farmaco orfano – incidentalmente si ricordi che i dati che un soggetto può offrire in merito al trattamento di una malattia rara sono sempre esigui in ragione del *cluster* ridotto di pazienti affetti dalla patologia – l'alea che deriverebbe dal compimento di tale operazione di mercato sarebbe elevata, con il risultato che nella prassi le aziende farmaceutiche non competono tra loro per l'ottenimento della designazione a farmaco orfano per il trattamento della medesima malattia rara.

Al contrario, i soggetti che sono già titolari di un medicinale autorizzato alla commercializzazione e designato orfano possono trarre vantaggio del *know-how* e della tecnologia ottenuta per lo sviluppo del medicinale per ottenere altre designazioni per il trattamento della medesima o simile malattia rara. Trattasi del cosiddetto fenomeno del "*salami slicing*".

3.2. IL "*SALAMI SLICING*" E IL CASO EPOGEN

Il fenomeno del "*salami slicing*" si riferisce alla pratica adottata dalle aziende farmaceutiche operanti nel settore dei farmaci orfani di dividere artificialmente una malattia in sottoinsiemi arbitrari, in modo che questi sottoinsiemi contengano meno di 200.000 individui affetti dalla patologia e i farmaci per il loro trattamento siano idonei a ottenere la designazione di farmaco orfano.

Il fenomeno è invero particolarmente diffuso negli Stati Uniti in quanto, laddove un'azienda farmaceutica succeda in tale strategia, e riesca pertanto a ottenere più designazioni a farmaco orfano per il medesimo prodotto per il trattamento di quelle che sono parcellizzazioni della medesima malattia rara, può beneficiare *ad libitum*

degli incentivi e degli istituti di favore offerti dalla disciplina dell'*Orphan Drug Act*[283].

La FDA ha tentato di contrastare il fenomeno adottando un'interpretazione restrittiva dei requisiti per ottenere la designazione[284]. Tuttavia, le iniziative dell'autorità statunitense sono risultate inefficaci di fronte all'applicazione di disposizioni dalle connotazioni ambigue. Infatti, originariamente[285], se un'azienda farmaceutica avesse desiderato ottenere la designazione per il trattamento di un sottogruppo di persone affette da una particolare malattia, avrebbe dovuto limitarsi a presentare documentazione in ragione del quale si potesse inferire che la definizione di tale sottogruppo fosse scientificamente plausibile ("*medically plausible*")[286]. La formulazione della norma fu fortemente criticata, in quanto ritenuta vaga e non coerente con l'elevato livello di tecnicità che caratterizza l'intera disciplina di settore.

Quale conseguenza la norma è stata modificata, ma il fenomeno permane. Attualmente, se un'azienda desidera ottenere la designazione per un sottogruppo di pazienti affetti da una determinata patologia, deve fornire evidenze negative, dimostrando che il farmaco per il quale si richiede la designazione è inefficace per i

---

[283] Per uno studio approfondito del fenomeno del "*salami slicing*" si vedano i contributi di: G. A. PULSINELLI, *The Orphan Drug Act: What's Right With It*, in Santa Clara Computer & High Tech Law Journal, 1999, p.: 332-36; D. LOUGHNOT, *Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics: A Flood of Orphan Drugs and Abuses*, in *American Journal of Law and Medicine*, 2005, p.: 365 e ss.; M. HERDER, *Orphan drug incentives in the pharmacogenomic context: policy responses in the USA and Canada*, in *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 3 (1) 2016, p.: 158–166; R. TRILOKEKAR, *Recapturing the Orphan Drug Act: An Analysis of Proposals*, in *BYU J. Pub. L., 37*, 2023, p.: 165 e ss.; V. PARIS, L. SLAWOMIRSKI, A. COLBERT, N. DELAUNAY, J. ODERKIRK, *Innovation, access and value in pharmaceuticals*, in *New Health Technologies—Managing Access, Value and Sustainability;* OECD Publishing: Paris, France, 2017, p.: 81-116. L. RAW, *Are We Adopting the Orphans, or Creating Them: Medical Ethics and Legal Jurisprudential Guidance for Proposed Changes to the Orphan Drug Act*, *Wash. U. Jurisprudence Rev.*, 2016, p.: 309: ‹‹*For example, in 2013, at least 21 different treatments for lymphoma were granted orphan drug designation, even though the condition affects approximately 700,000 people in the United States. These treatments obtained orphan designation because they were directed to a particular subset of individuals with lymphoma. Critics have called the practice of partitioning a condition into subsets "salami-slicing," and argue that allowing this sort of activity thwarts the real purpose of the Act. In contrast, pharmaceutical companies point out that the use of pharmacogenetics (commonly termed "personalized medicine") allows them to create drugs that target inherited genetic markers and are not only more effective, but also less likely to cause adverse reactions. Though the FDA requires "scientifically plausible evidence for the uniqueness of a disease," critics claim that this is not a high bar given recent scientific advances*››.

[284] Si veda il documento pubblicato da FDA: *Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases* del 2018. Con essa anche FDA, *Orphan Drug Regulations*, Final Rule, 78 Fed. Reg. 35117, 35119-35120 (disponibile online al seguente indirizzo: 2013-13930.pdf).

[285] Ossia nella prima formulazione dell'*Orphan Drug Act*.

[286] 21 C.F.R. § 316.20(b)(6) (1998): ‹‹*[...] a demonstration that the subset is medically plausible*››.

soggetti appartenenti al *cluster* trattato con il medicinale orfano in commercio, che siano esclusi dal sottogruppo[(287)]. In altre parole, almeno stando alla lettera della norma, l'azienda dovrebbe dimostrare l'inefficacia del medicinale rispetto ai pazienti che siano esclusi dal gruppo di riferimento dal quale si desidera estrapolare l'*orphan subset* (il sottogruppo).

Il requisito, sebbene appaia stringente, risulta difficile da applicare. Non esistono studi mirati a dimostrare l'inefficacia di un prodotto; e anche laddove esistessero sarebbero estremamente onerosi oltre che inefficienti in termini di allocazione delle risorse finanziarie dell'azienda responsabile della conduzione dello studio in parola. Pertanto, l'inefficacia dovrebbe essere dimostrata *a contrario* rispetto ai dati di efficacia del farmaco inteso al trattamento del sottogruppo. E ciò equivarrebbe ad affermare che l'azienda farmaceutica richiedente la designazione a farmaco orfano per l'*orphan subset* (il sottogruppo) non sarebbe tenuta a fornire documentazione diversa rispetto a quella prodotta quando la normativa consentiva l'identificazione di sottogruppi che fossero *medically plausible*. Non solo, rispetto alla norma in parola, FDA non ha fornito chiarimenti sufficienti con riferimento alle modalità mediante le quali la prova negativa possa ritenersi soddisfatta[(288)].

---

(287) 21 C.F.R. § 316.20(b)(6): ‹‹ *Where a sponsor requests orphan-drug designation for a drug for only a subset of persons with a particular disease or condition that otherwise affects 200,000 or more people ("orphan subset"), a demonstration that, due to one or more properties of the drug, the remaining persons with such disease or condition would not be appropriate candidates for use of the drug*››.

(288) Si rinvia nuovamente a FDA, *Orphan Drug Regulations, Final Rule*, cit.: ‹‹*FDA understands the concern about ''proof of a negative,'' but advises sponsors that an orphan subset cannot be artificially narrow. As noted in response to comments 1 and 2, an orphan subset must be based on some property(ies) of the drug, such as toxicity or mechanism of action, that would render its use inappropriate in the remaining persons with the disease or condition. This showing is not necessarily ''proof of a negative'' as these comments may suggest; it need not necessarily rise to the level of ''scientific proof'' as that term in commonly understood. Some of the concerns expressed by these comments are best addressed through discussion of what constitutes a distinct ''disease or condition'' for the purpose of orphan-drug designation. A drug that shows promise in multiple, different rare diseases or conditions may be eligible for multiple designations, one for each disease or condition, because FDA considers the prevalence within each disease or condition. For example, the same drug may be eligible for three separate designations: One for the treatment of ovarian cancer, one for the treatment of multiple myeloma, and one for the treatment of Kaposi's sarcoma, even if the cumulative prevalence of all three diseases or conditions would exceed 200,000. As long as the prevalence of each disease or condition is under 200,000, no orphan subset need be shown. If, however, the drug is for a disease or condition that exceeds the prevalence limit of 200,000, then the sponsor would need to establish an orphan subset based on some property(ies) of the drug, as described previously in the responses to comments 1 and 2. Whether a given medical condition constitutes a distinct ''disease or condition'' for the purpose of orphan drug designation depends on a number of factors, assessed cumulatively, including: Pathogenesis of the disease or condition; course of the disease or condition;*

In sostanza, il fenomeno del *salami slicing* è tuttora diffuso.

Per comprenderne le dinamiche è sufficiente fare menzione del caso Epogen© (di seguito indicato con la sola dicitura "Epogen")[289].

Negli anni '80 Amgen era una società di piccole-medie dimensioni[290] con sede nel sud dello stato della California. Nel 1986 la società propose per la designazione a farmaco orfano un medicinale (*epotein alpha*) per il trattamento dell'anemia correlata a malattie renali terminali. La FDA concesse la designazione a farmaco orfano e il prodotto venne commercializzato nel 1989.

Il farmaco, conosciuto con il nome commerciale di Epogen, ebbe un successo straordinario e i medici si accorsero che lo stesso poteva essere anche utilizzato per il trattamento dell'anemia (che di per sé non è una malattia rara) anche se non correlata all'insorgenza di patologie di origine renale. Epogen divenne un cosiddetto "*blockbuster*" facendo generare a Amgen profitti pari ad un miliardo di dollari all'anno.

Quale conseguenza Amgen per tutelare la fonte di guadagno e beneficiare delle tutele offerte dall'*Orphan Drug Act*, chiese, nel corso degli anni successivi alla prima designazione, altre ed ulteriori designazioni per il trattamento dell'anemia connessa ad altre forme di patologie (esse sole rientranti nella definizione di malattia rara)[291].

Proprio la strategia di chiedere la designazione per il trattamento di forme particolari di anemia spiega in cosa consista il "*salami slicing*", ossia selezionare una patologia (nel caso di specie l'anemia) e chiedere la designazione per sue derivazioni. Per comprendere tuttavia appieno gli effetti provocati dalla condotta, secondo taluni abusiva[292], di alcune aziende farmaceutiche, bisogna conoscere quali siano gli incentivi offerti dalla disciplina applicabile.

---

prognosis of the disease or condition; and resistance to treatment. These factors are analyzed in the context of the specific drug for which designation is requested››.

[289] L. ZHANG, J. WANG, *Incentives to promote the US pharmaceutical innovation: empirical research based on the case of Epogen*, in *Drug development and industrial pharmacy*, *47*(5), 2021, p.: 820-824.

[290] Oggi è una multinazionale.

[291] Per un interessante contributo sulla vicenda si consideri anche T. MAEDER, *The Orphan Drug Backlash*, in *Scientific American*, *288*(5), p.: 80–87.

[292] D. LOUGHNOT, *Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics: A Flood of Orphan Drugs and Abuses*, *op. cit*. J. A. LITTLE JR, *Taking from trailblazers: Learning from those who have gone before when approving biosimilars*, in *Giorgia Law Review*, 2009, p.: 1097 e ss.

3.3. LA DISCIPLINA DI FAVORE

L'*Orphan Drug Act* offre alle aziendali che ottengano la designazione a farmaco orfano, incentivi ulteriori rispetto alla disciplina ordinaria sulla commercializzazione dei medicinali[(293)].

Tra questi figurano benefici di natura economico-finanziaria e, soprattutto, la *market exclusivity*[(294)].

3.3.1. *Gli incentivi*

Un primo incentivo è rappresentato da un credito di imposta per le spese sostenute nel contesto della ricerca clinica[(295)]. In particolar modo, l'azienda farmaceutica, sino a poco tempo addietro, poteva ottenere un credito di imposta fino al 50% delle spese sostenute in fase di ricerca e di sviluppo per un farmaco che avesse ottenuto la designazione a farmaco orfano. Oggi, a seguito dell'entrata in vigore del *Tax Cut and Jobs Act* del 2018, intervento fortemente voluto dalla presidenza Trump, il credito di imposta è stato ridotto del 25%. Un aspetto rilevante della disposizione è che, nella sua formulazione originaria, il credito d'imposta doveva essere rinnovato annualmente per garantirne la conformità ai requisiti di bilancio. La norma è stata resa permanente solo nel 1997[(296)]. Un secondo incentivo, sempre di matrice fiscale, è quello che esenta lo *sponsor* richiedente l'autorizzazione per la commercializzazione di un farmaco orfano, dal pagamento dell'imposta prevista dal *Prescription Drug User Fee Act* per l'avvio della procedura presso la FDA. In tal modo i costi amministrativi connessi all'avvio della procedura amministrativa sono abbattuti.

Ad essi sono connessi ulteriori incentivi, alcuni volti a facilitare i rapporti e velocizzare le comunicazioni tra gli uffici competenti del FDA i soggetti richiedenti la designazione a farmaco orfano, altri finalizzati a facilitare l'ottenimento di finanziamenti nelle fasi avanzate delle sperimentazioni cliniche. Tuttavia il maggiore

---

(293) Sull'argomento si considerino i contribute di: S. H. D. SMITH, *Orphan Drug Development: Incentives Under the Orphan Drug Act*, Senior Theses, Trinity College, Hartford, 2015. E. SEOANE-VAZQUEZ, R. RODRIGUEZ-MONGUIO, S.L. SZEINBACH, J. VISARIA, *Incentives for orphan drug research and development in the United States*, in *Orphanet journal of rare diseases*, *3*, p.: 1-7.

(294) È opportuno chiarire sin d'ora che l'esclusiva di mercato prevista dall'*Orphan Drug Act* è simile ma non sovrapponibile rispetto a quella riconosciuta ai farmaci *originator*.

(295) D. M. RICHARDSON, *The orphan drug tax credit: an inadequate response to an ill-defined problem*, in *Am.J. Tax Pol'y,* 1987, p.: 135 e ss.

(296) Per una panoramica sugli effetti del credito id imposta sul mercato si consideri il documento pubblicato da EY nel mese di giugno 2015 *Impact of the Orphan Drug Tax Credit on treatments for rare diseases*, disponibile online al seguente indirizzo: https://rarediseases.org/assets/files/white-papers/2015-06-17.nord-bio-ey-odtc.pdf.

beneficio stabilito dall'*Orphan Drug Act* è quello dell'introduzione di una forma particolare di esclusiva di mercato.

3.3.2. *L'esclusiva di mercato*

Istituto fondamentale dell'*Orphan Drug Act* nel quale si racchiude il profilo propriamente incentivante della disciplina è quello dell'esclusiva di mercato.

In sostanza, rilasciata l'autorizzazione in commercio per un medicinale orfano, la FDA si impegna a non rilasciare altre autorizzazioni per medicinali che trattino la medesima malattia per un periodo di sette anni[(297)].

L'esclusiva offerta dall'*Orphan Drug Act* è differente rispetto a quella stabilita per la tutela dei farmaci ordinari, se infatti quest'ultima è volta a tutelare il prodotto medicinale in sé, ovverossia la sua composizione, di modo tale che questa non sia oggetto di replica da parte di soggetti *competitor*, l'esclusiva di mercato per i farmaci orfani è parametrata sulla patologia, tale per cui la malattia rara avrà quale terapia unica, salvo come già anticipato la prova della superiorità clinica, il solo farmaco orfano[(298)]. Non solo, non è necessario avere un brevetto per ottenere la *market exclusivity*, invero una volta che l'*Office of Orphan Drugs Development* rilascia la designazione di farmaco orfano per un medicinale la società titolare della designazione ottiene l'esclusiva di mercato.

La formulazione dell'istituto presenta notevoli vantaggi, non solo per la durata dell'esclusiva, che la disciplina ordinaria fissa in cinque anni in luogo dei sette previsti dall'*Orphan Drug Act*, ma anche perché non richiede all'azienda richiedente di ottenere la designazione a farmaco orfano per farmaci di nuova formulazione, come accade per gli *originator*. È infatti sufficiente che l'azienda farmaceutica dimostri il rispetto dei criteri di designazione, vale a dire che la patologia da trattare rientra nella definizione di malattia rara. E ciò anche per farmaci già esistenti e commercializzati, indipendentemente dal fatto che siano stati precedentemente designati come orfani. E

---

(297) 21 U.S.C. § 360cc. *Protection for drugs for rare diseases or conditions* (a): ‹‹*[...] for a drug designated under section 360bb of this title for a rare disease or condition, the Secretary may not approve another application under section 355 of this title or issue another license under section 262 of title 42 for the same drug for the same disease or condition for a person who is not the holder of such approved application or of such license until the expiration of seven years from the date of the approval of the approved application or the issuance of the license. Section 355(c)(2) 1 of this title does not apply to the refusal to approve an application under the preceding sentence*››.

(298) Anche se vi è chi ritiene che l'esclusiva di mercato non sia dirimente nell'evoluzione del mercato dei medicinali orfani R. ROGOSKI, *The orphan drug act and the myth of the exclusivity incentive*, in *Columbia Science & Technology Law Review* 7, 2006, p.: 1 e ss.

tale formulazione rende di immediata comprensione le ragioni sottese alla diffusione di condotte – che definiremmo abusive – come quella del *salami slicing*[(299)].

4. LA DISCIPLINA EUROPEA

La disciplina europea in materia di farmaci orfani ricalca quella statunitense. Si è già avuto modo di ravvisare come il legislatore europeo non abbia fatto mistero dell'opera di importazione del modello dell'*Orphan Drug Act*. Come negli Stati Uniti, così in Unione europea, perché si possa beneficiare della disciplina di favore del Regolamento UE 141/2000, il soggetto richiedente, ovverossia il cosiddetto "*sponsor*", deve ottenere la designazione del medicinale a orfano; designazione che tendenzialmente precede la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.

Per avviare la procedura, in primo luogo, il prodotto interessato dalla stessa deve rientrare nella definizione di medicinale (questione non di carattere secondario in ragione del fatto che molti prodotti intesi al trattamento delle malattie rare sono considerati *borderline*, ossia parimenti ascrivibili alla summenzionata definizione di medicinale quanto di dispositivo medico o integratore alimentare)[(300)].

Seguono i criteri di designazione.

4.1. I CRITERI PER LA DESIGNAZIONE

Accertato che il prodotto interessato dalla procedura rientri nella definizione di "medicinale", il medesimo deve rispondere ai criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1 del Regolamento UE 141/2000.

In primo luogo esso deve essere ‹‹destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda›› oppure essere ‹‹destinato alla diagnosi, alla

---

(299) Osserva acutamente FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, in *Columbia J Law Arts*, op. cit., p. 75: ‹‹*The Act provides a variety of benefits for pharmaceutical companies who create medicines to treat rare diseases, including tax breaks, unparalleled assistance through the regulatory process, and various grants. The greatest benefit, however, is seven years of Marketing rights. These are the quasi-patent rights that prevent the FDA from granting approval to any other company to make the drug, regardless of whether the other company relies on its own clinical trial data. In other words, it is the granddaddy of the rights, both from the perspective of the power of the right and from the perspective of how long it lasts. Seven years is, by far, the longest of any of the forms of Regulatory IP. Thus, it is not surprising that the program has attracted considerable interest from pharmaceutical companies*››.

(300) Art. 1 (Definizioni), n. 2 Decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219. Ne abbiamo parlato nel Capitolo II nel paragrafo dedicato al lessico del diritto farmaceutico.

profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario››[(301)]. E in ogni caso, all'atto della presentazione della domanda non devono ‹‹esistere metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione››[(302)].

4.2. I CRITERI ALTERNATIVI: L'ARTICOLO 3(1)(A)

I primi due criteri, quello epidemiologico (altrimenti detto "*prevalence criterion*") e quello di matrice economica (altrimenti detto "*insufficient return on investment criterion*") sono tra loro alternativi.

Nella prassi il criterio più adottato è il primo, in quanto più facile da dimostrare in sede di presentazione della domanda di designazione del medicinale. In sostanza, per soddisfare il *prevalence criterion*, è sufficiente che lo *sponsor*[(303)] dimostri che una certa malattia affligge un numero di persone in un rapporto non superiore a 5 su 10.000 sul territorio dell'Unione europea (oltre che dell'Islanda, del Lichtenstein e della Norvegia)[(304)]. La definizione della forbice statistica è basata sui censimenti inerenti alla densità demografica dell'Unione europea[(305)]. Nelle linee guida di EMA – che spesso come anticipato nelle premesse sopperiscono alle mancanze o ai dubbi interpretativi inerenti alla corretta interpretazione delle norme – dedicate al metodo di calcolo per verificare il *prevalence criterion*, stabiliscono che, nel caso in cui non sia possibile stabilire, come spesso accade, l'incidenza effettiva di una malattia, è

[(301)] Articolo 3, para. 1 lett. (a) del Regolamento UE 141/2000.

[(302)] Articolo 3, para. 1 lett. (b) del Regolamento CE 141/2000.

[(303)] Che ricordiamo essere la società richiedente la designazione a farmaco orfano.

[(304)] Per comodità espositiva nel prosieguo si farà riferimento alla sola Unione europea lasciando assumere che il territorio interessato comprenda, eccezionalmente, anche quello dei tre paesi menzionati. Si legga, sulla limitazione territoriale il documento della Commissione Europea *Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products* (2016/C 424/03) del 18 novembre 2016.

[(305)] Censimenti condotti in periodo precedente all'entrata in vigore del Regolamento CE 141/2000.

sufficiente una stima[306]. Tanto che è sufficiente che lo *sponsor* offra un documento provante il numero di persone affette dalla malattia rara.

In altre parole, l'accesso ai benefici previsti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 è subordinato al soddisfacimento di un requisito il cui onere della prova è relativamente lieve. In sostanza il *prevalence criterion* è semplice da provare e difficilmente sindacabile.

Nel corso del tempo è stata sollevata anche la questione se fosse sufficiente un'incidenza pari a zero per soddisfare il criterio in parola. Ovvero, ci si è chiesti se potesse essere concessa la designazione di farmaco orfano a un medicinale destinato al trattamento di una patologia non presente sul territorio dell'Unione Europea.

In merito a tale questione, la Commissione europea si è precedentemente espressa riguardo ai medicinali contenenti tecovirimat per il trattamento del vaiolo delle scimmie, una malattia diffusa in alcune parti del mondo ma non presente nel territorio dell'Unione Europea. Nel rigettare la richiesta di designazione la Commissione ha chiarito che: ‹‹il criterio di occorrenza [N.d.R. altra dicitura per il criterio epidemiologico] implica non solo una prevalenza di non più di cinque individui su 10 000, ma che al momento della presentazione della domanda esistano casi d'affezione [...]. Questa interpretazione è coerente con lo scopo del regolamento, che è quello di incentivare lo sviluppo di medicinali destinati a pazienti affetti da malattie rare [...]››[307].

La circostanza non è priva di effetti pratici: se infatti la Commissione europea si fosse pronunciata in senso opposto, ossia che sia possibile ottenere la designazione di farmaco orfano anche per il trattamento di patologie con incidenza nulla sul territorio dell'Unione europea, sarebbe plausibile pensare che molte aziende farmaceutiche commercializzanti prodotti al di fuori del territorio comunitario avrebbero fatto a gara

---

[306] Si considerino le linee guida di EMA da ultimo aggiornate al 20 giugno 2019, *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation*: ‹‹ *In many situations, the true prevalence (defined as the number of persons affected by a condition at a specified instant in time in a given population) at the time of applications will not be known and the demonstration of the 'prevalence criterion' will be based on the estimated prevalence of the condition at a certain point in time*›› (Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation (europa.eu)).

[307] Decisione di esecuzione della Commissione del 11 gennaio 2012 che rifiuta l'assegnazione del medicinale "Tecovirimat" della qualifica di medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000 del parlamento europeo e del consiglio. Decisione disponibile online al seguente indirizzo: Union Register of medicinal products - Public health - European Commission (europa.eu).

per accedere ai benefici della disciplina in materia di farmaci orfani. Questo avrebbe permesso loro di ottenere la tutela dell'esclusiva di mercato, di cui si parlerà nel prosieguo, quale deterrente rispetto allo sviluppo di tecnologie similari entro i confini dell'Unione europea.

Per converso si ritiene più arduo offrire prove sufficienti a dimostrare il rispetto del criterio dell'*insufficient return on investment*.

Per soddisfare tale requisito, lo *sponsor* deve provare che, in assenza di incentivi, la vendita del medicinale non genererebbe profitti sufficienti o comunque tali da recuperare dai costi di ricerca e sviluppo impiegati per la produzione del medicinale oggetto di procedura.

Numerosi fattori disincentivano l'adozione di questo criterio rispetto a quello basato sull'incidenza della malattia rara. In primo luogo, il criterio dell'incidenza epidemiologica sembrerebbe essere, in parte, compreso da quello in discussione. Infatti, sorge il dubbio su come un'azienda possa dimostrare l'esiguità potenziale dei profitti generabili dalla commercializzazione di un prodotto senza offrire i dati rispetto ai possibili acquirenti e destinatari del prodotto (ossia senza offrire dati sulla diffusione della malattia rara). In altre parole, si ritiene sia impossibile effettuare una valutazione prospettica di natura finanziaria senza il supporto di dati accurati che attestino la diffusione della patologia ritenuta rara che il farmaco orfano dovrebbe trattare. Come parrebbe altrettanto impraticabile compiere la medesima valutazione senza offrire dati in merito alle spese sostenute durante le fasi di ricerca e sviluppo. Non solo, l'adozione del criterio in parola, proprio in ragione dei profili di incertezza segnalati, esporrebbe il richiedente alla presentazione di informazioni potenzialmente non veritiere o mendaci.

Tali considerazioni sembrerebbero essere supportate e avvalorate da dati empirici. Infatti, nel primo periodo di applicazione del Regolamento (CE) n. 141/2000[(308)], solo due richieste di designazione sono state compiute secondo il criterio dell'*insufficient return on investment*. Una delle due è stata ritirata mentre la seconda aveva ad oggetto un vaccino per la prevenzione dalla tubercolosi[(309)].

[(308)] Il riferimento è alla prima decade.

[(309)] L. WILKEN, S. STELZ, A. AGAC, G. SUTTER, C.K. PRAJEETH, G.F. RIMMELZWAAN, *Recombinant Modified Vaccinia Virus Ankara Expressing a Glycosylation Mutant of Dengue Virus NS1 Induces Specific Antibody and T-Cell Responses in Mice*, in *Vaccines* (Basel), 2023, p.:714 e ss.

A questi due criteri, tra loro alternativi, se ne aggiunge solitamente un terzo che si applica in caso di identificazione di sottogruppi di malattie rare: la plausibilità medica (*medical plausibility*). Il criterio non è ravvisabile in una fonte di legge eppure, come spesso accade nel diritto del farmaco, è considerato essenziale all'ottenimento della designazione a farmaco orfano. La fonte è una linea guida pubblicata dalla Commissione europea, la: *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another*[310]. Ivi si precisa che lo *sponsor*, al fine di ottenere la designazione di farmaco orfano, deve fornire una documentazione che evidenzi la plausibilità del razionale del trattamento proposto, con particolare attenzione alla dimostrazione dell'efficacia superiore per un gruppo specifico di individui affetti da una determinata patologia (ossia un "*subset*")[311].

Questo criterio, simile al concetto di *medical plausibility* di cui si è fatto menzione rispetto alla prima formulazione dell'*Orphan Drug Act* (così come successivamente sostituito con una prova negativa concernente l'esclusione di soggetti affetti dalla malattia di cui si è individuato il *subset*), ha l'obiettivo di prevenire la commercializzazione di prodotti che coprono indicazioni terapeutiche già trattate da farmaci orfani in commercio.

Tuttavia, come il criterio statunitense, anche quello europeo non risulta un deterrente efficace per comportamenti che potrebbero essere considerati abusivi rispetto alla normativa di favore (i.e., il *salami slicing*)[312].

---

[310] Da ultimo modificata nel luglio 2021 e disponibile *online* al seguente indirizzo: 2021-07_guideline_rev5_en.pdf (europa.eu).

[311] Commissione europea, *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another*: ‹‹*In addition, for applications where the proposed orphan condition refers to a subset of a particular condition, a justification of the medical plausibility for restricting the use of the medicinal product in the subset should be submitted in this section. The methods or criteria used to delineate this population subset should also be described*››.

[312] Sul fenomeno del *salami slicing* anche in Unione europea si consideri S. J. BOSTYN. *Sub-setting and indication stacking in orphan drugs: a recipe for the future of exclusive rights*, in *Stockholm Intellectual Property Law Review*, 2022, p.: 26-43. Altro fenomeno ampiamente diffuso è quello dell'*indication stacking*, ossia quella dell'estensione dell'esclusiva di mercato mediante ottenimento di designazioni per differenti indicazioni terapeutiche. I due fenomeni, quello del *salami slicing* e dell'*indication stacking* sono nella prassi interconnessi nella misura in cui il primo sembrerebbe implicare il secondo. Sempre S. J. BOSTYN. *Sub-setting and indication stacking in orphan drugs: a recipe for the future of exclusive rights*, op. cit. li distingue e propone alcune riflessioni degne di menzione, segue: ‹‹*Sub-setting can lead to so-called "salami-slicing", where artificial subsets of a non-orphan disease are created, with a view to qualify as several orphan diseases. Indeed, the phenomenon*

4.3. ALTRI REQUISITI: L'ARTICOLO 3(1)(B)

Si è detto che oltre ai due criteri tra loro alternativi (il *prevalence criterion* e il *insufficient return on investment criterion*) e quello addizionale della plausibilità medica rispetto all'identificazione di sottogruppi (*subset*) affetti da un sub-genus di malattia rara, perché un farmaco possa essere designato orfano non debbono ‹‹esistere metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione››[(313)].

Lo *sponsor* deve dunque primariamente provare l'esistenza di un metodo soddisfacente (il cosiddetto "*Satisfactory Method*").

È lo stesso legislatore europeo a chiarirne il significato. Nel Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione[(314)] si chiarisce che: ‹‹per dimostrare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000, che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione, valgono le seguenti regole: a) è chiesta la presentazione di dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia per l'affezione in questione esistenti ed autorizzati nella Comunità, con rinvio alla letteratura medico-scientifica o ad altre informazioni in materia. Tali dati possono comprendere medicinali già autorizzati, dispositivi medici o altri metodi di diagnosi, prevenzione o terapia in uso nella Comunità; b) è chiesto di motivare perché i metodi di cui alla lettera a) non sono ritenuti soddisfacenti, oppure c) di motivare l'assunto che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione››[(315)].

---

of salami-slicing refers to splitting certain common diseases into many 'artificial' subsets. Each of these subsets could then be considered a rare disease (such as certain forms of cancer). Under the EU Regulation it is possible to obtain orphan designations for subsets of common diseases (although only subject to stringent conditions). [...] Another practice, which we have already discussed with the example we used above is indication-stacking. There are currently 22 orphan products authorised for two or more orphan indications on the EU market. These indications refer to distinct orphan conditions, and each entitles the product in question to a period of market exclusivity. These periods may run in parallel, with their own start and finish dates. If a product receives an authorisation for an additional indication or indications, it is assigned a new period of exclusivity for that specific indication››.

[(313)] Articolo 3, para. 1 lett. (b) del Regolamento UE 141/2000.

[(314)] Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale «simile» e «clinicamente superiore».

[(315)] Articolo 2, para. 3, lett. a del Regolamento CE 847/2000.

In altre parole, lo *sponsor* deve compiere un'analisi comparativa rispetto alle cure esistenti o adottate (attività non complessa considerata l'incidenza della malattia rara) spiegando le ragioni per la quale tale cura non possa considerarsi soddisfacente, specialmente se comparata rispetto a quella oggetto della procedura di designazione. E nel fare ciò l'azienda farmaceutica può avvalersi della letteratura scientifica a disposizione, ove esistente.

La comparazione, o meglio l'onere della prova derivante dalla comparazione rispetto a trattamenti commercializzati, è stato alleggerito alla luce dell'interpretazione offerta dalla Corte di Giustizia dell'Unione europea che nel caso T-549/19 *Medac v. Commission*.

Nelle motivazioni della sentenza si chiarisce che: ‹‹[...] un medicinale, affinché possa essere qualificato come "metodo soddisfacente" ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento n. 141/2000, deve essere "autorizzato" nell'Unione o in uno Stato membro dell'Unione per la medesima "affezione" orfana coperta dal medicinale di cui è chiesta l'AIC come medicinale orfano››[(316)]. Ossia l'analisi comparativa deve essere compiuta rispetto a medicinali già autorizzati per la medesima indicazione terapeutica (e non, ad esempio, per quelli utilizzati *off-label*).

In secondo luogo, lo *sponsor* deve provare, in alternativa, che il medicinale offre un beneficio significativo per le persone affette dalla patologia rara (ossia provare il cosiddetto "*Significant Benefit*")[(317)].

[(316)] Para. 52 della Sentenza del Tribunale (Decima Sezione) del 23 settembre 2020, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH contro Commissione europea (T-549/19).

[(317)] L. FREGONESE et al., *Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe*, in *Drug Discov Today*, 2018, p.: 90-100. Sull'interpretazione del criterio si è espresso da ultimo l'avvocato generale Nicholas Emiliou nella sentenza recente Causa C-237/22 P, *Mylan IRE Healthcare Ltd v. Commissione europea*, paragrafi 55 e ss. Per discernere il criterio dalla mera superiorità clinica: ‹‹A tal riguardo, osservo che esistono differenze testuali nel modo in cui vengono affrontati questi tre criteri. In particolare, la definizione di beneficio significativo di cui all'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento n. 847/2000 è più aperta, atteso che essa non è riferita a un criterio specifico di sicurezza ed efficacia, bensì a una espressione più generale di «miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico». [...] È vero che, in maniera alquanto sconcertante, il considerando 8 del regolamento n. 141/2000 fa riferimento a benefici significativi benché la deroga all'esclusiva di mercato (cui si riferisce detto considerando) si basa sulla nozione di superiorità clinica. Non sono sicuro come possa essere spiegata tale incoerenza e neppure i lavori preparatori fanno luce su tale questione. Ciò premesso, non concordo con la ricorrente riguardo al fatto che ciò attesti l'intercambiabilità delle nozioni considerate. La questione se tali nozioni siano in intercambiabili deve essere valutata alla luce del tenore letterale, dello scopo e del contesto in cui esse compaiono. Pur se i considerando costituiscono un utile strumento di interpretazione a tal fine, essi non possono sostituirsi al testo stesso della disposizione››.

Alla luce del tenore letterale del criterio in questione, esso è stato applicato, almeno nei primi periodi successivi all'entrata in vigore del Regolamento (CE) n. 141/2000, in modo estensivo. Risulta evidente come la valutazione del beneficio apportato da un farmaco rientri nella completa discrezionalità dell'autorità preposta alla sua valutazione. Così, nel 2012, il comitato responsabile dell'*assessment* dei medicinali orfani di EMA (ossia il *Committee for Orphan Medicinal Products* – conosciuto con l'acronimo COMP) ha tenuto un *workshop* dal titolo "*Significant benefit of orphan drugs: concept and future developments*" per discutere delle criticità emerse nella metrica di valutazione del *significant benefit*.

Dai lavori del comitato per i farmaci orfani è emerso che il criterio era considerato troppo vago specialmente con riguardo alla documentazione richiesta a supporto per il suo soddisfacimento[(318)]. Successivamente, nel 2016, la Commissione europea ha stabilito delle indicazioni operative in linea con l'intento di rendere i requisiti di soddisfacimento del criterio più stringenti[(319)].

4.4. GLI INCENTIVI

Il Regolamento CE 141/2000, proprio come l'*Orphan Drug Act* statunitense, offre incentivi alle aziende che ottengano la designazione a farmaco orfano. Il primo consiste nel coinvolgimento e assistenza per qualsiasi questione di natura tecnico scientifica degli uffici competenti di EMA (come il *Scientific Advice Working Party*, che è un sottogruppo del CHMP).

---

(318) Il documento è disponibile *online* al seguente indirizzo: Workshop– significant benefit of orphan drugs: concepts and future developments | European Medicines Agency (EMA). Ivi si precisa quanto segue: ‹‹*The main conceptual grounds for significant benefit have been identified from the working experience of the COMP but there is the need for making them more explicit. Work should be done on a better definition and structure of the scientific justifications for significant benefit, including a review of the level and type of data requirements*››.

(319) *Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products* (disponibile *online* al seguente indirizzo: Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products (europa.eu)). Nel documento in parola la Commissione offre delle indicazioni operative per il soggetto richiedente la designazione a farmaco orfano stabilendo che, ad esempio, per dimostrare il *significant benefit* non è sufficiente che il prodotto abbia una modalità di somministrazione più gradibile per il paziente, ad esempio: ‹‹*a major contribution to patient care' may be based on: [...] significantly improved adherence to treatment due to a change in pharmaceutical form (e.g. modified release formulation), provided there are documented difficulties with the existing form and data showing better clinical outcomes with the new form. Difficulties should be documented in peer-reviewed publications, patients' registries or therapeutic guidelines. A better clinical outcome could include better quality of life*››.

Tuttavia, l'incentivo di maggior rilievo è la concessione di un periodo di esclusiva di mercato (*market exclusivity*) di dieci anni.

Più specificamente, quando viene rilasciata l'autorizzazione alla commercializzazione per un medicinale che ha ottenuto la designazione a farmaco orfano, le autorità competenti dell'Unione europea e degli stati membri non possono rilasciare altre autorizzazioni per medicinali analoghi (*similar medicinal product*) per la medesima indicazione terapeutica (ovverossia per il trattamento di una determinata patologia), appunto per un periodo di dieci anni[320]. Il riconoscimento dell'esclusiva di mercato non è dunque condizionata come avviene per i medicinali non designati orfani, alla composizione del medicinale ma piuttosto sono ancorati alla destinazione d'uso, ossia alla terapia per la quale sono intesi; e neppure è condizionata dai diritti di proprietà industriale (*i.e*., i brevetti) ma coesiste con gli effetti prodotti dagli stessi.

Mediante l'esclusiva di mercato il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un monopolio di mercato; ossia è impedito a terzi di competere nel settore della patologia rara coperta dal farmaco orfano.

Se poi un'azienda *competitor* chiedesse la designazione a farmaco orfano e successiva autorizzazione per un medicinale che curi un sottoinsieme o specificazione della malattia coperta da altro e già autorizzato farmaco orfano (il cosiddetto "*subset*" di cui si è avuto modo di parlare in merito al criterio di designazione della *medical plausibility*) la *Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products*, che ricordiamo essere la guida per accedere alla procedura di designazione a farmaco orfano, chiarisce che: ‹‹*In applications where the proposed orphan indication refers to a subset of a particular condition, a justification for restricting the use of the product would be needed. Patients in the subset should present distinct and unique evaluable characteristics with a plausible link to the condition and such characteristics should be essential for the product to carry out its action. In particular, the genetic subtype/profile and pathophysiological characteristics associated with the subset should be so closely*

[320] Così invero prevede l'articolo 8, para. 1 del Regolamento CE 141/2000: ‹‹[...] fatte salve le disposizioni del diritto di proprietà intellettuale o ogni altra disposizione del diritto comunitario, la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni››.

linked to the diagnostic and/or preventive and/or treatment action of the product that the absence of these characteristics will render the product ineffective in the rest of the population suffering from the condition. There is an increasing shift towards personalised medicine, leading to the stratification of the patient population. Nevertheless, 'subsetting' a condition with the use of biomarkers will not be acceptable unless the sponsor provides solid scientific evidence that the activity of the product would not be shown on the larger population››[321].

Infine, come chiarito dalla Corte di Giustizia dell'Unione europea nel caso *Shire v. EMA* ogni successiva formulazione o altra nuova modalità di somministrazione ricadono nella medesima designazione a farmaco orfano[322].

5. PRIMI RILIEVI IN MATERIA DI LEGAL TRANSPLANT

Alla luce dell'esposizione della disciplina sulla commercializzazione dei farmaci orfani negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, si possono tracciare alcune prime considerazioni rispetto alla comparazione delle due fonti di legge: l'*Orphan Drug Act* statunitense del 1983 e il Regolamento CE 141/2000.

Operando una giustapposizione delle due fonti, appare evidente come il legislatore europeo non si sia limitato a prendere ispirazione da quello statunitense, ma ne abbia ricalcato i contenuti. Tale affermazione è confermata dalla struttura del Regolamento (CE) n. 141/2000, che riproduce sia dal punto di vista procedurale (si pensi alla procedura di designazione) sia sostanziale la normativa statunitense.

Nel regolamento europeo, così come nell'*Orphan Drug Act*, troviamo criteri per la designazione dei farmaci orfani, come quello epidemiologico e quello della plausibilità medica (*medical plausibility*), oltre all'adozione di incentivi aventi le medesime caratteristiche e finalità (si pensi alla riduzione degli oneri amministrativi rispetto all'assistenza offerta dalle autorità competenti nelle fasi prodromiche alla richiesta di designazione). Non solo, in entrambe le fonti si rinviene il medesimo istituto a tutela dell'azienda richiedente: l'esclusiva di mercato.

Le analogie nella strutturazione di questo istituto all'interno dei due sistemi giuridici in esame risultano di particolare interesse. Prescindendo dalla durata della

[321] Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products (2016/C 424/03), 18 novembre 2016.

[322] Sentenza del Tribunale del 22 marzo 2018, *Shire Pharmaceuticals Ireland/EMA* (Causa T-80/16)

tutela offerta – che si ritiene questione pertinente alle politiche legislative – che ricordiamo essere di sette anni negli Stati Uniti e dieci anni nell'Unione Europea, l'istituto tutela il soggetto che ottiene la designazione di farmaco orfano rispetto alla commercializzazione di prodotti destinati al trattamento della medesima patologia, indipendentemente dalla composizione del medicinale. La tutela, quindi, non si basa strettamente sulla composizione del medicinale, come avviene nella disciplina ordinaria in materia di medicinali applicabile tanto negli Stati Uniti quanto in Europa, ma sull'indicazione terapeutica.

Così a fronte di un istituto dalle medesime connotazioni, sono identiche anche le questioni che emergono in ragione della sua applicazione, come la realizzazione di pratiche ritenute abusive (come quella del "*salami slicing*").

Tuttavia, la mera giustapposizione delle norme non è sufficiente a stabilire l'occorrenza di un *legal transplant* Ebbene, oltre profonde somiglianze tra le due fonti, se è vero che il "*legal transplant*" è l'estrapolazione di un modello giuridico per adattarlo a un sistema differente[(323)], si può affermare che, almeno per quanto riguarda il diritto farmaceutico, tra Stati Uniti ed Europa, vi sia una profonda connessione rispetto alle politiche legislative, tale per cui si può affermare che il Regolamento (CE) n. 141/2000 rappresenta l'episodio conclusivo di un'attività feconda di *mirroring* del legislatore europeo rispetto a quello statunitense.

Allo stesso tempo, non sarebbe coerente limitare l'analisi delle due fonti alla mera sovrapposizione delle norme. La definizione di "*legal transplant*" si ritiene integrata, ma per completare la comparazione dei sistemi giuridici, occorre considerare altri aspetti, come l'efficacia delle norme trapiantate nei sistemi giuridici nazionali.

Bisogna, in altri termini, valutare gli effetti prodotti dalla disciplina dei farmaci orfani nei rispettivi sistemi sanitari.

Per compiere questa analisi, è utile stabilire le logiche di prezzo applicabili ai farmaci orfani nei due differenti ordinamenti giuridici. E per quanto riguarda l'Unione Europea, considerando che la definizione del prezzo dei medicinali è demandata ai

(323) Si consideri la definizione proposta da M. GRAZIADEI, *Comparative law as the study of transplants and receptions*, in *The Oxford handbook of comparative law*, 2006: ‹‹*The term 'transplant' is based on a metaphor that was chosen faute de mieux, ill-adapted to capturing the gradual diffusion of the law or the continuous nature of the process that sometimes leads to legal change through the appropriation of foreign ideas. Alternative terminology that has gained acceptance (especially outside the common law world) is 'circulation of legal models*››.

singoli Stati membri, si dovrà vedere come la commercializzazione dei farmaci orfani incida sugli aspetti organizzativi di un sistema sanitario strutturalmente agli antipodi rispetto a quello statunitense, come quello italiano.

Solo a seguito di queste ulteriori valutazioni potranno essere tracciate conclusioni più precise rispetto alla comparazione dei due sistemi giuridici

CAPITOLO IV

IL REGIME DEI PREZZI DEI MEDICINALI

SOMMARIO: 1. Uno scenario preoccupante. – 2. I prezzi dei medicinali negli Stati Uniti. – 2.1. La definizione di un problema. – 2.2. Alcune considerazioni: l'ODA e la trasparenza dei costi di ricerca e sviluppo. – 2.3. La mancata regolazione del prezzo dei medicinali: una discussione in essere. – 2.4. Proposte alternative. – 2.4.1. *External Reference Pricing*. – 2.4.2. Negoziazione centralizzata. – 2.4.3. Altre proposte. – 2.5. Perché i pazienti non possono fare affidamento sulla disciplina antitrust statunitense. – 2.5.1. Il principio della libera concorrenza. – 2.5.2. L'assenza di una definizione di prezzo eccessivo. – 2.5.3 approccio federale e statale. – 3. I prezzi dei medicinali in Europa. – 3.1. L'articolo 102, para. 1, lett. a) del TFUE. – 3.2. Il caso Aspen. – 4. Uno sguardo all'Italia. – 4.1. Prime considerazioni. – 4.2. I tetti di spesa farmaceutica e ospedaliera.

1. UNO SCENARIO PREOCCUPANTE

Negli Stati Uniti, dall'entrata in vigore dell'*Orphan Drug Act*, avvenuta nel 1983, al 2017, sono stati designati e autorizzati all'immissione in commercio più di 450 farmaci orfani[324]. Nel 2022 il numero di farmaci orfani autorizzati alla commercializzazione si aggirava intorno ai 1122[325]. Non solo, nell'arco di questi cinque anni, tra il 2017 e il 2022, la proporzione di medicinali orfani e non orfani di nuova commercializzazione è stata equamente suddivisa[326].

---

[324] I medicinali sono stati commercializzati da circa duecento aziende farmaceutiche. M. GABAY, *The Orphan Drug Act: An Appropriate Approval Pathway for Treatments of Rare Diseases?*, in *Hospital Pharmacy*, 2019, p.: 283 e ss.

[325] Si consideri L. J. FERMAGLICH, K. L. MILLER, *A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act*, in *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2023, p.:163: ‹‹*As of December 31, 2022, OOPD had granted 6340 orphan drug designations which represented 1079 diseases. From 1983 to 2022, there were 1122 total approvals (including new molecule, indication, and formulation approvals) of orphan-designated products. There were 882 initial approvals (first approval falling under one orphan designation) representing 392 rare diseases. Fourteen percent of designations resulted in at least one orphan drug approval. The number of both designations and approvals has increased over time: there were nearly seven times as many designations in the most recent decade (2013–2022) as compared to the first decade after the ODA was enacted (1983–1992) and six times the number of initial approvals over the same time period*››.

[326] H. ALTHOBAITI, et al., *Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States*, in *Healthcare*, 2023, p.: 558: ‹‹*The FDA approved 257 new drugs, including 127 (49.4%) orphan and 130 (50.6%) non-orphan drugs in 2017–2021. [...]The percentages for orphan drugs versus non-orphan drugs were as follows: therapeutic biologics (54.0% vs. 46.8%), US country of incorporation of the sponsor company (50.3% vs. 49.7%), first-in-class (59.2% vs. 40.8%), and intended for treatment (50.2% vs. 49.8%)* ››.

Da questi dati si possono estrapolare alcune considerazioni.

Negli Stati Uniti, la disciplina sui farmaci orfani ha riscosso un discreto successo – soprattutto nell'ultima decade – se comparato rispetto all'accesso da parte delle aziende farmaceutiche alla disciplina ordinaria federale sulla commercializzazione dei medicinali[(327)]. Molte di queste aziende hanno infatti investito risorse (economiche) nella ricerca per la cura delle malattie rare, ottenendo designazioni e autorizzazioni all'immissione in commercio per la cura di malattie ritenute, sino a poco tempo addietro, prive di terapie.

La disciplina di favore ha così permesso di destinare risorse alla ricerca garantendo profitti sufficienti a coprirne i costi. Tuttavia, allo stesso tempo, i profitti registrati dai produttori di farmaci orfani hanno superato le aspettative del legislatore statunitense, suscitando forti preoccupazioni tra gli economisti e tra i pazienti. Le aziende farmaceutiche sarebbero infatti più inclini a indirizzare le strategie di mercato sullo sviluppo dei farmaci orfani in luogo dei farmaci "ordinari", in quanto i primi sarebbero, oggi, più redditizi.

Sempre negli Stati Uniti si è registrato un aumento esponenziale del prezzo dei farmaci, e specialmente dei farmaci orfani[(328)]. A tal preciso riguardo, la ragione di tale aumento risiede nel contenuto della disciplina dell'*Orphan Drug Act* e in special modo nel riconoscimento dell'esclusiva di mercato che, come oggi strutturata, garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*i.e.*, dell'*approval*) un monopolio legale.

Eppure, questo successo, in termini di espansione del mercato, desta stupore.

Prima del 1983 le malattie rare registrate erano a malapena ravvisabili, mentre oggi sono cresciute in maniera esponenziale. Si potrebbe dunque affermare che le malattie rare non siano poi così rare.

---

(327) La circostanza sarebbe provata dal rapporto tra le due tipologie di medicinali: orfani e non orfani. Tale per cui si può ragionevolmente affermare che i primi non rappresentino solo una porzione trascurabile dei medicinali commercializzati negli Stati Uniti.

(328) P. C. DEMARTINO, M. D. MILJKOVIĆ, V. PRASAD, *Potential Cost Implications for All US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018*, in JAMA Intern. Med., 2021, p.: 162–167. Non solo, per quanto concerne i rapporti di prezzo tra i farmaci ordinari e i farmaci designati orfani osserva sempre H. ALTHOBAITI, et al., *Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States*, op. cit.: ‹‹*The median treatment cost was USD 218,872 for orphan drugs (IQR = USD 231,057, range USD 237–USD 1,272,021) and USD 12,798 for non-orphan drugs (IQR = USD 57,940, range USD 44–USD 382,866*››.

Studi recenti indicano che un americano su dieci soffre di una malattia rara e trecento milioni di persone ne sono colpite a livello globale[329]. Vi sarebbe da discutere anche sull'aumento del numero di queste patologie e sul fondamento scientifico del metodo adottato per la loro individuazione; e sarebbe altrettanto lecito chiedersi se l'emersione di queste malattie sia frutto delle condotte virtuose ingenerate dall'*Orphan Drug Act* o se, piuttosto, la ricerca scientifica sia stata influenzata dalle strategie di mercato delle aziende farmaceutiche statunitensi.

Se la regolamentazione sui farmaci orfani ha stimolato la ricerca sulle malattie rare, è logico che la comunità scientifica abbia ottenuto più opportunità e risorse per approfondire tali studi. Di conseguenza, il rilevamento di nuove malattie rare può essere considerato un risultato naturale del progresso della ricerca scientifica. D'altro canto, invece, si è avuto modo di esporre le condotte abusive poste in essere dalle aziende farmaceutiche (si ricordi ancora una volta il fenomeno del *salami slicing*).

È dunque complesso esprimere un giudizio sull'operato della ricerca scientifica ma, indipendentemente dalle valutazioni che se ne possono trarre, esiste un dato indiscutibile: il costo dei farmaci orfani negli Stati Uniti è aumentato a tal punto da renderli inaccessibili alla maggioranza dei potenziali pazienti. Di conseguenza, nonostante l'abbondanza di farmaci orfani disponibili, solo pochi i soggetti che riescono a beneficiarne.

A supporto di tali considerazioni, un recente report (*The 20 Most Expensive Prescription Drugs in the U.S.A*) ha confermato che i medicinali più costosi sul mercato sono proprio i farmaci orfani. Valgano due esempi, ossia i due farmaci attualmente più costosi in commercio: il farmaco orfano Zokinvy©, per il trattamento della sindrome di *Hutchinson-Gilford* (patologia che causa un invecchiamento dei tessuti prematuro), che ha un costo di circa 86 mila dollari, e il farmaco orfano Myialept©, per il trattamento di pazienti affetta da carenza di leptina con lipodistrofia generalizzata, una condizione di anomala distribuzione del grasso nel corpo, che ha un costo di 74 mila dollari[330].

---

[329] S. NGUENGANG WAKAP, D. M. LAMBERT, A. OLRY, et al., *Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database*, in *European Journal of Human Genetics* 2020, p.:165–173.

[330] L. CHASE, *The 20 Most Expansive Prescription Drugs in the U.S.A.*, in *GoodRx*, 2021 (20-Most-Expensive-Drugs-Q1-2021 (ctfassets.net)).

Non solo, secondo altre stime, il costo dei medicinali orfani, rispetto a quelli che non vantano tale designazione, è venticinque volte superiore a quello dei medicinali ordinari[331].

È altrettanto vero che, nella prassi, il costo dei farmaci orfani raramente grava direttamente sui pazienti. Alcuni beneficiano della copertura assicurativa, altri ricevono supporto da organizzazioni no-profit come la *National Organisation for Rare Disorders* (NORD), e alcuni farmaci orfani parrebbero essere inclusi nei programmi *Medicare* e *Medicaid*[332]. Rimane comunque il problema che il trattamento non è garantito o, sebbene disponibile, spesso non arriva tempestivamente al paziente a causa della complessità del sistema di approvvigionamento (ovvero il pagamento del prezzo).

Pertanto, a più di quarant'anni dall'introduzione dell'*Orphan Drug Act*, si può ragionevolmente affermare che, se l'obiettivo della legge era quello di assicurare un profitto alle aziende farmaceutiche anche per quei medicinali destinati a pochi individui, questo scopo è stato raggiunto con successo. Tuttavia, se l'intento del legislatore statunitense era invece quello di permettere ai cittadini statunitensi di accedere alle cure per le malattie rare, questo risultato non è stato ottenuto[333].

Queste riflessioni sono rilevanti, anche se in misura minore, per gli Stati membri dell'Unione Europea. Una ricerca del 2011, condotta in diciotto paesi europei, ha evidenziato che il costo annuale dei farmaci orfani disponibili sul mercato oscillava tra 1.251,00 e 407.631,00 euro per paziente, con un costo medio di 32.242,00 euro all'anno[334]. Ma se negli Stati Uniti la questione solleva preoccupazioni tra i pazienti

---

[331] Così registra un articolo della rivista BioScience, *Prices for Drugs to Treat Rare Diseases Skyrocket While Big Pharma Makes Record Profits*, disponibile online al seguente indirizzo: Prices for Drugs to Treat Rare Diseases Skyrocket While Big Pharma Makes Record Profits - BioSpace.

[332] E comunque si ritiene di poter affermare in un numero statisticamente non rilavante.

[333] S. J. TRIBBLE, S. LUPKIN, *Drugs for Rare Diseases Have Become Uncommonly Rich Monopolies*, in NPR, 2017. T. G. RHEE, *Policymaking for Orphan Drugs and Its Challenges*, in *American Medical Association Journal of Ethics*, 2015, p.: 776-779. R. VOGEL, *Pharmaceutical economics and public policy*, CRC Press, Boca Raton, 2018.

[334] C. SCHEY, T. MILANOVA, A. HUTCHINGS, *Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011; K. E. YOUNG et al., *A comparative study of orphan drug prices in Europe*, in *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017: ‹‹*The increasing number of orphan drugs granted marketing authorisation by the EMA has resulted in relevant discussions about high costs and affordability in the wake of the economic crisis and health budget austerity. Orphan drugs have been a highlight of discussions due to their higher price than non-orphan drugs. A 2011 budget impact study in 18 countries in Europe showed that the annual patient cost of commercially available orphan drugs varied between €1251 and €407,631 with a median cost of €32,242 per treatment year per patient. The share of the total pharmaceutical market represented by orphan drugs was predicted to peak from 3.3% in 2010 to 4.6% in 2016, and plateau at 4–5% until*

riguardo all'accesso a terapie potenzialmente salvavita, negli Stati membri dell'Unione Europea, in particolare quelli con un sistema sanitario pubblico, la principale preoccupazione riguarda l'allocazione delle risorse pubbliche rispetto alla copertura (o più correttamente del rimborso) delle terapie.

2. I PREZZI DEI MEDICINALI NEGLI STATI UNITI

2.1. LA DEFINIZIONE DI UN PROBLEMA

Negli ultimi vent'anni, l'incremento del costo dei farmaci per trattamenti potenzialmente salvavita ha destato preoccupazione tra gli *stakeholder* e i consumatori di prodotti medicinali. Questo problema, che ha risonanza a livello globale, è particolarmente significativo negli Stati Uniti, dove i medicinali risultano essere in media più costosi del cinquanta percento rispetto agli altri paesi industrializzati(335).

Nel 2015, circa centodieci oncologi statunitensi di fama riconosciuta, hanno pubblicato un contributo evidenziando gli effetti dannosi dell'incremento dei prezzi dei farmaci per la cura delle malattie tumorali(336). Questo articolo di denuncia ha trovato riscontro anche nel mondo politico, dando vita ad un dibattito sulla modalità di somministrazione dei servizi sanitari in tutti gli Stati Uniti(337). I dati presentati dagli oncologi americani sono allarmanti: nel 2012, il costo dei farmaci per il trattamento dei tumori era pari a centomila dollari per paziente(338); e programmi come *Medicare* coprono solo una parte di questi costi, lasciando il restante a carico dei pazienti.

Si dibatte molto sulla compatibilità tra il principio del libero mercato, elemento centrale dell'ordinamento e del sistema commerciale statunitense in tutti i settori industriali, e la distribuzione e somministrazione delle terapie ai pazienti; nonché su chi debba sostenere tali costi(339). La resistenza a riformare un sistema sanitario che

---

2020, where absolute expenditure will increase, but no faster than the growth of the greater EU pharmaceutical market››.

(335) *US Price Gouging in the Pharmaceutical Industry*, IHS MARKIT, 2018. Si considerino anche i seguenti articoli divulgativi: D. CROW, *US drugmaker raises price of vitamins by more than 800%*, in *Financial Times*, 10 December 2017; A. FEUERSTEIN, *Acadia Pharma Raised the Price of Its Only Drug Twice But Quarterly Sales Still Disappoin*t, in *STATNEWS.COM*, 28 febbraio 2018.

(336) Il riferimento è a A. TEFFERI et al., *In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs*, in *Mayo Clinic Proceedings*, 2015, p.: 996-1000.

(337) Tra i politici più sensibili alla questione posta dal contributo menzionato figurano Bernie Sanders e Hilary Clinton.

(338) Come osservato da S. TOPHER, M. CALSYN, e T. HUELSKOETTER, *Enough is enough: the time has come to address sky-high drug prices*, in *Center for American Progress*, 2015.

(339) *Ex multis* N. KOUNANG, *Why Pharmaceuticals Are Cheaper Abroad*, CNN (Sept. 28, 2015), http://www.cnn.com/2015/09/28/health/us-pays-more-for-drugs/.

grava sulle finanze personali dei cittadini si fonda anche su uno dei principi della legislazione sui farmaci orfani statunitense: la regolamentazione dei prezzi dei medicinali impedirebbe alle aziende di recuperare i costi sostenuti durante la fase di ricerca e sviluppo.

Tuttavia non sono pochi gli economisti che hanno rilevato una profonda sproporzione tra il profitto generato dalla vendita di tali medicinali e i costi prodromici alla loro commercializzazione. Ossia quella che sarebbe una ragione di matrice empirica sembrerebbe non essere adeguatamente sostanziata dai fatti. Si sostiene infatti che il numero di aziende farmaceutiche che non abbiano recuperato i costi di ricerca e sviluppo negli Stati Uniti siano un numero statisticamente non rilevante(340).

D'altro canto, non si può affermare che il mercato dei medicinali non sia florido. È da attribuire al mercato statunitense la commercializzazione, a livello globale, tra il 1992 al 2004, del 43,7% di nuove terapie e medicinali (o meglio delle *new molecular entities*)(341).

Così altri economisti hanno stimato che, se gli Stati Uniti avessero adottato le modalità di definizione del prezzo e rimborso così come diffusesi nell'Unione europea, ossia quei sistemi di definizione e controllo del prezzo mediante procedure centralizzate, come avviene peraltro in Italia, nella decade tra gli anni Novanta e i Duemila sarebbero state approvate circa 117 *new molecolar entities* in meno rispetto a quelle autorizzate(342). Eppure, il problema dell'aumento dei prezzi dei medicinali permane e molti ritengono che il fenomeno sia dovuto al fatto che il governo federale non regola, per il tramite dei poteri affidatigli dalle fonti che disciplinano il *Medicare*, la determinazione del prezzo(343).

Altri invece ritengono che il sistema di *Medicaid* sia facilmente eludibile dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

---

(340) D. H. HOWARD et al., *Pricing in the Market for Anticancer Drugs*, in *Journal of Economic Perspectives*, Vol. 29, n. 1, 2015, p.: 157: ‹‹*However, research and development costs are sunk at the time of product launch and so they ought not to factor into the pricing decisions of a profit-maximizing firm once the product has been developed. We believe the direction of causation runs from prices to research and development costs—as prices increase, manufacturers are willing to spend more to discover new drugs— rather than the other way around*››.

(341) Si veda il report di R. C. DEVOL, A. BEDROUSSIAN e B. YEO, *The Global Biomedical Industry: Preserving U.S. Leadership*, Milken Institute, 2015.

(342) J. GOLEC, J. A. VERNON, *Financial effects of pharmaceutical price regulation on R&D spending by EU versus US firms*, in *Pharmacoeconomics*, *28*, 2010, p.: 615-628.

(343) H. KANTARJIAN, S. V. RAJKUMAR, *Why Are Cancer Drugs So Expensive in the United States, and What Are the Solutions?*, in *Mayo Clinic Proceedings*, 2015, p.: 500 e ss.

Quale che siano gli orientamenti sull'azione governativa federale, i prezzi dei medicinali non sono regolati[344]. La mancanza di disciplina in questo campo deriva ed è espressione del principio di libera concorrenza, che mira a limitare le interferenze governative, indipendentemente dalla loro forma, che potrebbero influenzare il funzionamento del mercato o di un settore industriale specifico, come quello farmaceutico. La questione inerente alla limitazione dell'attività di impresa è particolarmente complessa e si intreccia con i principi, gli obiettivi e le forme di tutela sancite dalla disciplina *antitrust* negli Stati Uniti.

La normativa *antitrust* punisce le pratiche commerciali abusive, le strategie di mercato volte al consolidamento di monopoli, e sorveglia le operazioni straordinarie condotte o che coinvolgono società *leader* del mercato. Essa interviene a posteriori rispetto all'integrazione di una condotta considerata in violazione della normativa, ma non fornisce indicazioni preventive per guidare gli *stakeholder* verso comportamenti conformi alla legge[345].

Quale conseguenza, il mero aumento dei prezzi dei prodotti non integra *ex se* una condotta anticoncorrenziale[346]. In altre parole, un'azienda che commercializza un prodotto è libera di stabilire il prezzo che desidera praticare. È il mercato e i consumatori che stabiliscono il successo della strategia aziendale, acquistando o meno il prodotto.

Ciononostante, si ritiene che la teoria del libero mercato non possa essere applicata in modo indiscriminato a qualsiasi tipo di bene. Il rapporto tra domanda e offerta, e la disponibilità a pagare (la cosiddetta "*willingness to pay*"), variano in base al prodotto commercializzato e alle condizioni del consumatore che accede al mercato. Considerando il comportamento dei pazienti, si osserva che un soggetto vulnerabile, affetto da una malattia debilitante, senza prodotti alternativi disponibili sul mercato con cui confrontare il prezzo del medicinale, e di fronte alle conseguenze della mancata azione (ossia, potenzialmente, la morte), sarebbe disposto a pagare qualsiasi somma per la terapia salvavita.

---

[344] C. CHASSE, *Caps on Capsules*, in *Food and Drug Law Journal*, Vol. 75, n. 2, 2020, p.: 280-310.

[345] Si rinvia a H. FIRST, *Excessive drug pricing as an antitrust violation*, in *Antitrust Law Journal*, 2018, p.: 701 e ss.

[346] E. K. WHITE, *Killing U.S. Slowly*, in *Food and Drug Law Journal*, Vol. 72, n. 1, 2017, p.: 189-224.

Sebbene questa riflessione si concentri principalmente sui trattamenti salvavita, può essere estesa a tutte le forme di medicinali.

La teoria del libero mercato presuppone l'esistenza di un *homo oeconomicus*, razionale e mediamente informato in relazione al bene desiderato, non influenzato da fattori esterni; una figura che è lontana da quella del paziente, il quale prioritizza la cura della propria salute in luogo della formulazione di considerazioni basate sui criteri di efficienza economica e produttività.

Il diritto *antitrust* statunitense – a differenza di quello europeo (e specialmente di quello italiano come si avrà modo di constatare nel prosieguo nel paragrafo dedicato al caso *Aspen*) – non tutela i pazienti dal possibile aumento sproporzionato del prezzo dei medicinali(347), non operando distinzione alcuna rispetto alla differente *willingness to pay* che tali soggetti possano avere se confrontati con i destinatari di meri prodotti da consumo(348).

Un esempio è rappresentato dalla vicenda, avvenuta nel 2016 relativa alla vendita del medicinale EpiPen©. Il farmaco, contenente epinefrina, era (ed è tutt'ora) utilizzato per far fronte a reazioni improvvise dell'organismo umano ad agenti esterni (si pensi al primo soccorso nel contesto dell'insorgenza di reazioni allergiche o *shock* anafilattico). Ebbene, nonostante il prodotto fosse un bene di prima necessità per soggetti vulnerabili maggiormente esposti a tali forme di reazioni, il farmaco aveva registrato in un anno un aumento del prezzo di circa il 500% del valore originale(349). L'episodio ha avuto un'ampia copertura mediatica e ha portato a ripercussioni legali

(347) Sono molti gli interpreti che rigettano tale lettura e che propongono un'interpretazione della disciplina antitrust che sia primariamente intesa alla tutela del consumatore. *Ex multis*, si consideri R. H. LANDE, *Wealth transfers as the original and primary concern of antitrust: The efficiency interpretation challenged*, in *Competition Law*, 2017, p.: 69-70: ‹‹ *[...] antitrust laws were passed primarily to further what may be called a distributive goal, the goal of preventing unfair acquisitions of consumers' wealth by firms with market power*››; l'autore prosegue affermando che ‹‹*It should be stressed, however, that Congress did not pass the antitrust laws to secure the "fair" overall distribution of wealth in our economy or even to help the poor*››; si consideri anche D. F. TURNER, *The Scope of Antitrust and Other Economic Regulatory Policies*, in *Harvard Law Review*, 1969.

(348) Oppure, come afferma autorevole dottrina H. FIRST, *Excessive drug pricing as an antitrust violation*, op. cit.: ‹‹*One might think that antitrust would be on the list of public policy tools to wield against high pharmaceutical prices, but it's not*››.

(349) Il medicinale è commercializzato dall'azienda farmaceutica Mylan. Per un'analisi approfondita della vicenda si consulti: M. A. CARRIER, C. J. MINNITI III, *The untold epipen story: How mylan hiked prices by blocking rivals*, in *Cornell Law Review Online*, 102, 2016, p.: 53 e ss.

riguardanti le indagini delle autorità *antitrust* (negli Stati Uniti la *Federal Trade Commission* - FTC)[350].

Tuttavia, l'indagine non si è concentrata propriamente sull'aumento del prezzo del medicinale, ma piuttosto sulle pratiche che hanno permesso all'azienda che commercializza EpiPen© di escludere potenziali concorrenti dal mercato.

Nel contesto della commercializzazione dei farmaci orfani, queste considerazioni assumono particolare rilevanza. I prezzi sono naturalmente elevati a causa dei regimi di favore applicabili (come l'esclusiva di mercato), dei costi elevati di ricerca e sviluppo, del numero limitato di pazienti e della mancanza di alternative terapeutiche. Solo in mancanza di concorrenti e con l'assenza di alternative terapeutiche sul mercato (e dunque senza opzioni di acquisto per gli acquirenti), si possono giustificare tali valori [351].

Oltre alle dinamiche di mercato regolate dalla legge, si aggiungono comportamenti e strategie mirate a estendere i benefici derivanti da normative favorevoli. Tra queste, vi è il "s*alami slicing*", la tattica impiegata da alcune aziende per ottenere vantaggi monopolistici o ridurre la concorrenza in modo graduale. Essa, come si è avuto modo di esporre in dettaglio nel capitolo precedente, consiste nel frazionare operazioni o pratiche commerciali in parti minori (paragonabili a "fette di salame"), allo scopo di sfuggire alla rilevazione o alla condanna delle autorità.

Nel campo dei farmaci orfani questa strategia viene utilizzata in senso proattivo per parcellizzare i dati inerenti ad una determinata patologia, affinché questa incontri i requisiti e le condizioni stabilite per rientrare nella definizione di malattia rara.

Un caso significativo e rappresentativo della strategia del *salami slicing* è quello che ha visto coinvolto il medicinale Botox©.

Bestseller dell'azienda farmaceutica Allergan, Botox© ricevette una designazione a farmaco orfano nel 1984 – incidentalmente fu uno dei primi medicinali a beneficiare della disciplina dell'*Orphan Drug Act* – per il trattamento di spasmi muscolari dell'occhio e per il dolore cervicale. Il farmaco ebbe un notevole successo e, in ragione dei dati clinici raccolti nella fase successiva alla commercializzazione del

[350] Per un contributo sulle competenze della FTC si consideri il contributo di R. A. POSNER, *The federal trade commission*, in *The University of Chicago Law Review*, 1969, p.:47-89.

[351] C. L. KOZDREY, *Robbing the Cradle: The Implications of Depleting Financial Incentives for Orphan Drug Manufacturers and Imposing Stricter Research Guidelines for Rare Pediatric Diseases*, in *California Western Law Review*, 2019, Vol. 55, No. 2, p. 387 e ss.

prodotto, si scoprì che il medicinale poteva essere utilizzato per differenti destinazioni d'uso. Dal 1984 la FDA ha concesso altre due designazioni a farmaco orfano per il Botox© come ‹‹*mass market drug to treat a variety of ailments, including chronic migraines and wrinkles*›[(352)].

In sostanza il Botox©, originariamente inteso come prodotto per il trattamento di una malattia rara, ossia gli spasmi incontrollati dei muscoli oculari, si era trasformato in un medicinale per il trattamento di sintomi generici. Tuttavia, l'ampia estensione dello spettro di utilizzo del farmaco non ha impedito all'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ottenere altre designazioni a farmaco orfano per indicazioni terapeutiche secondarie per il trattamento di malattie rare (accedendo così ai benefici derivanti dall'istituto dell'esclusiva di mercato).

Per avere un'idea della diffusione del medicinale è sufficiente rilevare come, ad oggi, vengono somministrate circa cinque milioni di dosi di Botox© all'anno solo nel Nord America, per un profitto generato di circa 1,5 miliardi di dollari[(353)].

In breve, uno dei farmaci più comuni negli Stati Uniti è anche utilizzato per trattare malattie rare.

I benefici derivanti dall'applicazione della normativa di favore portano a considerazioni specifiche sulla determinazione del prezzo del medicinale. I casi EpiPen© e Botox©, sono sintomatici di un sistema privo di controllo diretto sulla determinazione del prezzo dei medicinali.

Lo scenario parrebbe tanto compromesso da far affermare allo stesso Henry A. Waxman, il padre politico dell'*Orphan Drug Act*: ‹‹*The Orphan Drug Act has been a great success because many people with diseases that affect very few people now have drugs available to them, but it's been in some ways turned on its head when it becomes the basis of manipulating the system for the drug company to make much more money than they would in an open, competitive market*››[(354)].

Esiste dunque la percezione che le aziende farmaceutiche abusino delle prerogative concesse dall'*Orphan Drug Act*. Tuttavia, il comportamento e le condotte

---

(352) S. J. TRIBBLE, S. LUPKIN, *Drugs for Rare Diseases Have Become Uncommonly Rich Monopolies*, op. cit.

(353) M. N. ABRAMS, R. E. NUMEROF, *The Growing Orphan Drug Paradigm*, in *BioPharmInternational*, 2012.

(354) S. J. TRIBBLE, S. LUPKIN, *Drugs for Rare Diseases Have Become Uncommonly Rich Monopolies*, op. cit.

di una buona parte di queste sono conformi alla legge e difficilmente contestabili (*segue*).

2.2. ALCUNE CONSIDERAZIONI: L'ODA E LA TRASPARENZA DEI COSTI DI RICERCA E SVILUPPO

Se si considera legittima la condotta delle aziende farmaceutiche volte ad aumentare artatamente il prezzo dei prodotti medicinali dei quali detengono l'autorizzazione all'immissione in commercio, ci si può chiedere quale sia il punto di partenza per giudicare insostenibile dal punto di vista etico le dinamiche che portano alla definizione dei prezzi per i farmaci orfani: la regolamentazione dell'*Orphan Drug Act* in quanto tale, come normativa eccezionale rispetto alla commercializzazione dei farmaci comuni; l'assenza di procedure centralizzate che possano determinare indiscriminatamente i prezzi dei medicinali attraverso il controllo governativo-federale; oppure la mancanza di una legislazione *antitrust* che sanzioni i comportamenti mirati esclusivamente all'aumento dei prezzi dei farmaci oltre criteri di proporzionalità e ragionevolezza.

Per quanto riguarda il primo dei tre profili, l'*Orphan Drug Act* non è nato con l'obbiettivo di garantire il profitto delle aziende farmaceutiche, ma con il duplice scopo di incentivare la ricerca e lo sviluppo per le malattie rare e garantire l'acceso di tali trattamenti ai pazienti; e tali scopi sono stati raggiunti. Basti considerare che prima dell'entrata in vigore dell'*Orphan Drug Act* non esistevano trattamenti per le malattie rare e, molte di quelle oggi registrate, non erano state ancora scoperte. Una parte significativa del successo della disciplina di favore è attribuibile agli incentivi fiscali[(355)]; questi ultimi hanno permesso di ridurre i costi della ricerca e sviluppo di un farmaco orfano a circa un quarto di quelli necessari per i farmaci comuni: ‹‹*the largest, most expensive clinical trials for orphan drugs cost about a quarter as much as those for non-orphan drugs, after the tax credits are factored in*››[(356)]. In altre parole, gli incentivi fiscali stabiliti dall'*Orphan Drug Act* sono tali da rendere più vantaggiosa la ricerca nel campo delle malattie rare rispetto a quella che non rientra in tale categoria.

[(355)] Incentivi che sono stati di recente ridotti sotto la presidenza Trump.

[(356)] C. Y. JOHNSON, *High Prices Make Once-Neglected 'Orphan' Drugs a Booming Business*, in *Washington Post* (4 Agosto 2016). J. SHERIDAN, *Billion Dollar Orphans: Tension Between the Legal Intent and Social Purpose of the Orphan Drug Act*, in *Texas A&M Law Review*, 2019, p. 731 e ss.

Per quanto concerne il secondo profilo, ossia l'assenza di una disciplina che stabilisca delle procedure di definizione del prezzo dei medicinali per il tramite o con la collaborazione della pubblica amministrazione statunitense, oltre a dover registrare tale circostanza, si deve aggiungere che non vi è previsione che stabilisca in capo alle aziende farmaceutiche un obbligo di trasparenza rispetto ai costi sostenuti in sede di ricerca e sviluppo del medicinale. Al contrario, tali dati sono spesso ritenuti confidenziali con la conseguenza che non vi è trasparenza, anche per valutazioni che siano compiute a posteriori, in considerazione delle voci di spesa che dovrebbero concorrere alla determinazione del valore del prodotto[357].

Tuttavia, seppure si possa astrattamente sostenere che la condivisione di tali dati possa essere sufficiente a permettere ai pazienti o alle autorità competenti in materia di concorrenza di sindacare in sede giudiziale la determinazione del prezzo di un medicinale, tale approccio appare non condivisibile; e ciò essenzialmente per tre ordini di ragioni[358]. In primo luogo, si dovrebbe stabilire una ratio alla norma o alla previsione che imponga la condivisione (o meglio la *full disclosure*) delle voci di spesa in fase di ricerca e sviluppo. Gli obblighi di trasparenza sono infatti posti a fondamento di un controllo amministrativo che, nel caso di specie, è assente. In secondo luogo, se anche fosse stabilita la motivazione sottesa alla pubblicazione di tali dati, questa offrirebbe informazioni sulla strategia di mercato impiegata dell'azienda farmaceutica interessata alla commercializzazione del prodotto. Quale conseguenza, le aziende *competitor* non avrebbero difficoltà a risalire alle strategie operate dal *management* che ha effettuato la *disclosure*, potendo così, a loro volta compiere atti concorrenziali potenzialmente ostativi allo sviluppo della ricerca scientifica o anche solo dell'azienda richiedente stessa. Un esempio può illustrare meglio lo scenario preso in considerazione: se una società di grandi dimensioni scoprisse che una di dimensioni più contenute (ossia con risorse finanziarie considerevolmente inferiori) ha indirizzato tutte le sue risorse finanziarie nello sviluppo di un farmaco (fenomeno alquanto

[357] C. L. KOZDREY, *Robbing the Cradle: The Implications of Depleting Financial Incentives for Orphan Drug Manufacturers and Imposing Stricter Research Guidelines for Rare Pediatric Diseases*, op. cit. , p. 411; K. L. MCKINNEY, *Turning Orphans for a Profit: The Orphan Drug Act Is Due for an Overhaul*, in *Hofstra Law Review*, 2021, Vol. 49, 2; E. FOX, *How pharma companies game the system to keep drugs expensive*, in *Harvard Business Review*, 2017, 6.

[358] A supporto di tali considerazioni si rinvia a: G. CARRILLO, *Drug Transparency Laws Will Not Drive Pharmaceutical Prices Down and Will Only Stifle Innovation*, in *Annals Health L. Advance Directive*, 2015.

comune) che potrebbe competere con un'altra linea di prodotti nella *pipeline* della società di grandi dimensioni, quest'ultima potrebbe semplicemente assegnare maggiori risorse alla stessa linea di ricerca. Questo atto deterrente potrebbe ostacolare con successo le attività di ricerca compiute dalla piccola o media impresa e permettere all'azienda di dimensioni maggiori, grazie a strutture e finanze superiori, di ottenere i benefici offerti dall'*Orphan Drug Act* prima dell'azienda di piccole dimensioni. In altre parole, garantendo una totale trasparenza dei costi sostenuti nella fase di ricerca e sviluppo, invece di offrire strumenti ai pazienti e alle autorità competenti per contestare la definizione del prezzo dei medicinali ritenuto eccessivo, si favorirebbe la formazione o il consolidamento di monopoli di mercato.

Infine, in terza ed ultima analisi, e collegandoci all'ultimo dei profili dai quali possa essere desunta l'insostenibilità etica nella definizione del prezzo dei farmaci orfani, sarebbe utile comprendere quale possa essere l'utilizzo materiale del dato sulle voci di spesa assunte da un'azienda in fase di ricerca e sviluppo di un medicinale. Se, come è stato sostenuto, la normativa *antitrust* non dispone di strumenti adeguati a valutare l'entità del prezzo di un farmaco, i dati sulla spesa, utili a determinare una possibile sproporzione rispetto al prezzo proposto, non sarebbero rilevanti. Infatti. queste informazioni non avrebbero valore probatorio in alcuna sede giudiziaria.

Pertanto, l'insostenibilità del sistema statunitense può essere ricondotta alla mancanza di una regolamentazione *antitrust* e a un quadro giurisprudenziale che stabiliscano criteri di ragionevolezza o di proporzionalità nella determinazione dei prezzi dei medicinali. Mentre non si può ravvisare il *vulnus* nella disciplina dell'*Orphan Drug Act*, ossia nella quantificazione degli incentivi fiscali, per quanto questi possano essere favorevoli o nell'applicazione dell'istituto dell'esclusiva di mercato.

La *market exclusivity* riconosciuta ai farmaci orfani, infatti, offre un periodo di tutela, non contestabile o giustiziabile a differenza della copertura brevettuale, che funge sia da tutela del *know how* dell'azienda farmaceutica, sia della ricerca scientifica in sé (tanto da essere definita da dottrina autorevole come una forma di *property*: la "*regulatory property*")[(359)]. L'esclusiva di mercato deve essere pertanto intesa come

[(359)] Ancora una volta valgano le considerazioni di R. FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, op.cit.

un istituto di garanzia per coloro che dedicano le proprie energie e competenze per materie settoriali. Inoltre, la stessa non rappresenta un allontanamento radicale se analizzata congiuntamente alla tutela similare offerta del *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*. L'esclusiva di mercato prevista dal FDC Act è sostanzialmente equivalente, in termini di impatto sul mercato, a quella regolata dall'*Orphan Drug Act*. È piuttosto la combinazione dei benefici della disciplina di favore con l'assenza di forme di controllo sull'operato dell'azienda farmaceutica a rendere particolarmente profittevole il mercato dei farmaci orfani.

Pertanto, assumendo tale prospettiva, i due elementi chiave dell'*Orphan Drug Act* che hanno favorito lo sviluppo del mercato dei farmaci orfani negli Stati Uniti e a livello globale, ossia gli incentivi e l'esclusiva di mercato, non sono gli unici a creare un mercato vantaggioso per i produttori di farmaci orfani. Di conseguenza, criticare la struttura dell'*Orphan Drug Act* in sé potrebbe non essere l'approccio corretto da adottare.

È dunque opinione dello scrivente che l'*Orphan Drug Act* abbia fatto emergere le vulnerabilità del sistema sanitario e di approvvigionamento dei medicinali negli Stati Uniti; e che pertanto, è su tali profili che si debbono concentrare le riflessioni che permettano di valutare la sostenibilità o meno del mercato dei medicinali per le malattie rare.

2.3. LA MANCATA REGOLAZIONE DEL PREZZO DEI MEDICINALI: UNA DISCUSSIONE IN ESSERE

‹‹*The United States' drug pricing system is "broken"*››[360]. Questo è l'inizio di uno dei più recenti e citati contributi riguardanti il prezzo dei medicinali negli Stati Uniti. Eppure, sarebbe più corretto affermare che il sistema di definizione dei prezzi dei medicinali è inesistente. In un simile scenario, dove manca un'autorità competente a negoziare con le aziende il prezzo dei medicinali commercializzati o che ne monitori le oscillazioni di valore[361], risulta complicato criticare le condotte delle case

[360] D. J. HEMEL, L. LARRIMORE OUELETTE, *Valuing Medical Innovation*, in *Stanford Law Review*, Vol. 75, 2023, p.: 520.

[361] Considerazione che vale come regola generale e non assume le più recenti competenze attribuite alla FDA nella negoziazione del prezzo dei medicinali nel programma federale *Medicare*.

farmaceutiche che fissano prezzi elevati per i loro medicinali[362]. Queste ultime infatti puntano, come qualsiasi società operante negli Stati Uniti, alla massimizzazione dei profitti. E questo profilo non deve essere sottovalutato.

Invero le società *for profit* aventi sede negli Stati Uniti, sono tenute a rispettare il principio del *fiduciary duty*. Tale principio è la pietra angolare del diritto commerciale (*corporate law*) statunitense e stabilisce che l'operato di una società commerciale è parametrato alle condotte, alle iniziative e alle strategie tenute dagli amministratori; e le condotte, iniziative e strategie degli amministratori sono misurate in ragione del valore aggiunto che queste producono a beneficio della compagine societaria (il cosiddetto "*shareholder value*")[363]. Così operano pure gli amministratori delle aziende farmaceutiche i quali, agendo per una società *for profit*, debbono informare le proprie condotte non al criterio della sostenibilità etica nella fornitura e distribuzione dei propri prodotti, ma alla massimizzazione dei profitti.

Di questo sono consapevoli anche i *policy maker*, gli *stakeholder*, e pure chi ravvisa nelle condotte delle aziende farmaceutiche comportamenti non etici[364]. Pertanto alla luce di tali considerazioni, si ritiene di dover ampliare il raggio di analisi per comprendere: (i) lo stato dell'arte della discussione in materia di negoziazione del prezzo e rimborso delle aziende; e (ii) quali siano le condotte assunte dalle aziende farmaceutiche censurabili sotto il profilo della concorrenza, così da poter stabilire se esse siano censurabili secondo i termini di legge e, in ultima analisi, se possano offrire degli strumenti di tutela per i pazienti affetti da malattie rare.

2.4. PROPOSTE ALTERNATIVE

2.4.1. *External Reference Pricing*

In assenza della disciplina sulla determinazione del prezzo dei medicinali, sono in molti a proporre alternative al sistema corrente. Uno di questi, che non imponga una struttura amministrativa simile a quella di molti stati membri dell'Unione europea, è quella di adottare, quale metro per valutare la proporzionalità della cifra proposta

[362] Tale affermazione è supportata da giurisprudenza consolidata in materia. Il *leading case* è *Pac. Bell Tel. Co. v. linkLine Commc'ns, Inc*., 555 U.S., 2009: ‹‹ *[...] antitrust law does not forbid lawfully obtained monopolies from charging monopoly prices*››.

[363] Il fondamento del principio del *fiduciary duty* è rappresentato dalla sentenza della Corte Suprema del Michigan *Dodge v. FordMotor Co*., 1919.

[364] R. LANGRETH, C. KOONS, J. GU, *After Raising Prices for 100s of Drugs, Industry Pledges Restraint*, in *Bloomberg*, 16 luglio 2018.

dall'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a titolo di prezzo del medicinale, l'*external reference pricing*[365].

L'uso dell'*external reference pricing* è molto diffuso nel diritto farmaceutico. Questo metodo prevede di basare le trattative per stabilire il prezzo di un medicinale su un valore medio pubblico disponibile. In pratica, si confronta il prezzo proposto dall'azienda farmaceutica con quello applicato in un altro paese dove lo stesso prodotto o smile (in termini di indicazione terapeutica) sono commercializzati[366]. Il principio alla base di questo meccanismo è quello di assicurare che il prezzo massimo pagato per un farmaco non sia eccessivo o sproporzionato rispetto al prezzo praticato in paesi ritenuti comparabili tenuto conto dei parametri economici e della struttura del sistema sanitario.

L'adozione dell'*external reference pricing* ha già suscitato un ampio interesse tra i *policy makers* statunitensi. Già nel 2019 la Camera dei Rappresentanti aveva approvato l'*Elijah E. Cummings Lower Drug Costs Now Act*, che includeva una disposizione per limitare il prezzo dei farmaci coperti dal programma federale *Medicare* a un valore massimo pari al 120% del prezzo medio dello stesso farmaco in sei altri paesi ritenuti comparabili con gli Stati Uniti, ossia: Australia, Canada, Francia, Germania, Giappone e Regno Unito. Tuttavia, oltre a questa norma, non esistono altre leggi che impongano sistematicamente l'utilizzo dell'*external reference pricing*.

Considerata la struttura del sistema sanitario statunitense, sarebbe stato utile che il criterio in parola divenisse elemento essenziale nei contratti di fornitura ai pazienti dei medicinali. In tal modo si sarebbe potuto ancorare il valore dei farmaci ad un prezzo massimo non soggiacente alla discrezione dell'azienda farmaceutica. Tuttavia, lo stesso criterio presenta delle criticità: la sua applicazione non potrebbe infatti consistere in un automatismo.

Per porre l'*external reference pricing* a sistema, ossia per considerarlo applicabile a qualsiasi tipologia di farmaco, non sarebbe sufficiente che il legislatore statunitense indicasse quali punti di riferimento della comparazione dei sistemi giuridici che si presuppongano astrattamente comparabili con il proprio ordinamento,

---

[365] D. A. OLLENDORF, P. G. SYNNOTT, P. J. NEUMANN, *External Reference Pricing: The Drug-Pricing Reform America Needs?*, in *Commonwealth Fund*, 2021.

[366] La pratica è nota anche al WHO. In tal senso si rinvia per un'analisi comparata alle linee guida *WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies* (2013).

ma dovrebbe altresì indicarne i criteri di selezione. Sarebbe infatti controindicato o foriero di fenomeni distorsivi del mercato assumere quale ordinamento di riferimento uno stato avente una struttura del sistema sanitario differente rispetto a quello degli Stati Uniti. Così, volgendo l'attenzione a quei paesi che fanno già utilizzo dell'*external reference pricing*, indicandolo come requisito di legge nelle procedure di definizione del regime di rimborsabilità (ove applicabile) e del prezzo, ivi si applicano strumenti di comparazione profondamente differenti tra loro. Un esempio riguarda l'innovazione della destinazione terapeutica, come accade in Spagna, dove i medicinali sono confrontati con terapie analoghe (se disponibili), la vicinanza geografica, come in Ungheria, o la commercializzazione in sistemi sanitari strutturalmente simili, come in Canada. Altri paesi, come la Svizzera, utilizzano invece il prezzo medio dello stesso medicinale applicato in alcuni paesi di riferimento ritenuti "affidabili"[(367)].

Tanto considerato, se si dovesse riflettere su un possibile criterio adottabile dagli Stati Uniti, tale valutazione risulterebbe particolarmente complessa. Infatti, sovente, gli Stati Uniti sono il primo paese a commercializzare le terapie innovative (e la quasi totalità dei farmaci orfani). E tale circostanza di fatto rende difficilmente attuabile una comparazione in quanto non vi sarebbero altri paesi sui quali parametrare il prezzo e il valore del medicinale (segue).

2.4.2. *Negoziazione centralizzata*

Ci si potrebbe allora chiedere per quale ragione negli Stati Uniti non sia stato istituito un sistema di definizione dei prezzi centralizzato. La spiegazione sembra risalire a motivi storici. Il Congresso ha tradizionalmente vietato all'*U.S. Department of Health and Human Services* (noto anche con l'acronimo "HHS") di negoziare i prezzi dei farmaci oggetto di prescrizione medica coperti dal programma *Medicare*. Tuttavia, come già discusso nei capitoli precedenti, questa situazione è stata parzialmente modificata dalla presidenza Biden. Grazie all'*Inflation Reduction Act* del 2022, l'HHS ha ottenuto il potere di negoziare il prezzo di alcuni medicinali inclusi

[(367)] D. A. OLLENDORF, P. G. SYNNOTT, P. J. NEUMANN, *External Reference Pricing: The Drug-Pricing Reform America Needs?*, op. cit.; S. Y. KANG, M. J. DISTEFANO, M. P. SOCAL, G. F. ANDERSON, *Using External Reference Pricing In Medicare Part D To Reduce Drug Price Differentials With Other Countries*, in *Health Affairs*, 2019, p.: 804-811.

nelle fasce B e D[368] della copertura *Medicare*. La legge prevede ora che l'HHS selezioni dieci farmaci per la negoziazione dei prezzi, con il numero destinato a crescere fino a venti entro il 2029[369].

I farmaci selezionati saranno quelli che comportano le maggiori spese sostenute per il finanziamento del programma *Medicare* e il loro prezzo massimo sarà ridotto dal 40% al 75% del valore medio. Le aziende farmaceutiche dovranno accettare tale prezzo o pagare una sanzione pari al 1900% sul prezzo del medicinale. In alternativa, l'azienda farmaceutica potrà scegliere di escludere il proprio farmaco dalla copertura assicurativa di *Medicare*[370].

È dunque evidente come questo intervento, nonostante rappresenti un passo verso i modelli europei di definizione dei prezzi, non è sufficientemente sistematico. Se non altro perché la selezione dei medicinali che sono soggetti alla negoziazione del prezzo e al rimborso con HHS sarà basata solo sull'ammontare di spesa registrata nel contesto del programma *Medicare*, e non sulla tipologia e utilità/valore sociale del medicinale[371].

2.4.3. *Altre proposte*

Altra proposta oltre a quella di utilizzare l'*external reference princing* o quella di introdurre nel quadro legislativo una procedura di negoziazione centralizzata del prezzo dei medicinali è quella di parametrare il valore del farmaco al suo "valore sociale" (*value-based pricing*), ossia il *cost-based pricing*[372]. Il "valore sociale" consiste nella sommatoria tra il beneficio individuale e quello collettivo derivante dalla commercializzazione di un prodotto innovativo; o, più semplicemente, l'impatto che l'innovazione produce nella collettività. In questo contesto, il valore dell'innovazione è correlato alle risorse impiegate durante la fase di sviluppo del prodotto. Pertanto, i prezzi dei medicinali devono riflettere i costi sostenuti per svilupparne le componenti

[368] Il sistema *Medicare* è diviso in fasce nelle quali sono raccolti i servizi offerti e coperti da programma. In termini generali si può affermare che la fascia B copre i servizi ambulatoriali (e i trattamenti ad essi afferenti), mentre la fascia D alcuni medicinali soggetti a prescrizione.

[369] § 11001(a), 136 Stat. at 1843 (codified at 42 U.S.C. § 1320f-3).

[370] D. J. HEMEL, L. LARRIMORE OUELETTE, *Valuing Medical Innovation*, in *Stanford Law Review*, Vol. 75, 2023, p.: 578.

[371] § 11003(a), 136 Stat. at 1862-64 (codified at 26 U.S.C. § 5000D).

[372] *Ex multis* S. K. EMOND, S. D. PEARSON, *Alternative Policiers for Pricing Novel Vaccines and Drug Therapies*, in *Institute for Clinical and Economic Review*, 2020.

innovative, in modo che l'azienda farmaceutica possa ottenere dalla commercializzazione del farmaco un profitto ragionevole, ossia proporzionato[373].

Questa valutazione richiede competenze specifiche per determinare il grado di innovazione e l'impatto sociale del prodotto medicinale. Tali competenze possono essere adeguatamente integrate in procedure dedicate che coinvolgano esperti del settore, i quali possano fornire una valutazione sulla validità e sull'utilità del farmaco commercializzato[374].

In assenza di organismi indipendenti accreditati o di procedure centralizzate in grado di determinare il valore di un prodotto, è necessario basare tale valutazione, per quanto possibile, su una formula matematica. Questa formula deve considerare, con un ragionevole grado di certezza, non solo i costi sostenuti dall'azienda farmaceutica per la commercializzazione del medicinale, ma anche il rischio assunto dall'azienda stessa, ovvero la probabilità di successo del progetto e l'eventuale dispersione di risorse in progetti ancillari e prodromici rispetto a quello che ha portato alla realizzazione del prodotto. È infatti evidente che vi sono studi clinici che hanno minori possibilità di successo rispetto ad altri e, tanto maggiore è il grado di innovazione, tanto minore è la probabilità di successo.

Una delle formule proposte, in tempi recenti, è la seguente:

$$\mathbf{(E/p) \times (1 + r)^t}$$

Ivi **E** indica i costi sostenuti dall'azienda farmaceutica nella fase di ricerca e di sviluppo, **p** è la probabilità di successo del progetto di sviluppo del medicinale considerato *ex ante* rispetto alla realizzazione del prodotto medicinale, **r** è il tasso di rendimento annuo positivo che sarebbe rappresentativa di un profitto proporzionato e ragionevole e **t** è il tempo (misurato in anni) tra la spesa e il profitto[375].

---

[373] F. M. ABBOTT, *Excessive Pharmaceutical Prices and Competition Law: Doctrinal Development to Protect Public Health*, in *U.C. Irvine Law Review*, 2016, p.: 281-201. F. M. ABBOTT, J. H. REICHMAN, *Facilitating Access to Cross-Border Supplies of Patented Pharmaceuticals: The Case of the COVID-19 Pandemic*, in *Journal of International Economic Law*, Volume 23, 2020, p.: 535 e ss.

[374] Anche negli Stati Uniti come in Unione europea si discute della possibilità di regolare la commercializzazione dei prodotti innovativi nel settore sanitario (ivi volendo includere anche i dispositivi medici) mediante le cosiddette procedure HTA (*Health Technology Assessment*). In Unione europea tali procedure sono state oggetto di specifico regolamento: Regolamento UE 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE.

[375] D. J. HEMEL, L. LARRIMORE OUELETTE, *Valuing Medical Innovation*, op. cit. 580.

La formula, che pure si basa su una mera valutazione economica e non ha alcun fondamento normativo, appare equa nella misura in cui, introducendo il criterio del tasso di rendimento annuo ("r") limiterebbe la generazione dei cosiddetti "ultra-profitti", ossia di quei profitti che possano apparire irragionevoli se parametrati al valore intrinseco della terapia. Tuttavia, aldilà di quello che parrebbe un esercizio di razionalizzazione di una dinamica di mercato priva di controllo, l'utilizzo di formule non è sufficiente a sopperire alle carenze di regole.

È necessario interrogarsi sul significato attribuibile a ciascuna delle voci della formula. Bisogna chiedersi come siano quantificati i costi di ricerca e sviluppo, e quali siano i limiti per l'ascrizione dei costi sostenuti nella voce indicata con la lettera "E". altra questione è quella di stabilire quali progetti, pur avendo avuto un esito infausto, si può sostenere che siano stati prodromici alla realizzazione del prodotto. È inoltre necessario stabilire con quale metodo e secondo quale coefficiente determinare il grado di successo *ex ante* di un progetto di ricerca e sviluppo, e come possa essere calcolato un tasso di rendimento annuo ragionevole. In assenza di una metrica che valorizzi i criteri adottati nella valutazione di tali componenti, l'utilizzo della formula matematica rischia di generare discriminazioni e imprecisioni nelle dinamiche di mercato.

Non solo, secondo l'opinione di chi scrive, il metodo matematico sarebbe inefficace sia *ex ante*, poiché i parametri adottati in termini di profitto generato devono essere definiti dalle aziende farmaceutiche in relazione a un volume di prodotto che notoriamente non è prevedibile, sia *ex post*, a causa dell'assenza di obblighi di trasparenza che impongano la condivisione completa delle voci di spesa di ricerca e sviluppo.

Di conseguenza, il metodo applicato risulterebbe privo di utilità sia per le aziende farmaceutiche, che non potrebbero conformarsi ad esso, sia per chi desidera contestare il prezzo dei medicinali, in quanto non dispone dei dati necessari per sostenere le proprie argomentazioni.

L'assenza di un meccanismo chiaro che rifletta la sproporzione tra il prezzo del medicinale e il profitto generato si riscontra anche nella disciplina *antitrust* applicabile negli Stati Uniti.

2.5. PERCHÉ I PAZIENTI NON POSSONO FARE AFFIDAMENTO SULLA DISCIPLINA ANTITRUST STATUNITENSE

2.5.1. *Il principio della libera concorrenza e il potere dell'amministrazione pubblica*

Il sistema giuridico statunitense spinge le società (*corporation*), tra cui le aziende farmaceutiche, a operare secondo una logica di profitto, giustificando e incentivando le condotte mirate alla massimizzazione del profitto. Tra queste condotte rientra la libertà di definizione dei prezzi dei medicinali, purché non accompagnata da pratiche abusive. Fatta eccezione per i casi connessi a profili concorrenziali, come l'abuso di posizione dominante, che non riguardano direttamente l'aumento artificioso dei prezzi dei medicinali, sono pochi gli esempi di comportamenti sistematici delle aziende farmaceutiche considerati dannosi per i pazienti[(376)].

Pertanto, la mera esistenza di un potere monopolistico – che nel settore dei farmaci orfani si concretizza nella commercializzazione di un medicinale destinato esclusivamente al trattamento di una specifica terapia – non è sufficiente per considerare tale condotta come anticoncorrenziale. Piuttosto, la ricerca di questo potere, ossia gli sforzi orientati all'ottenimento del potere monopolistico, rappresentano la forza trainante del libero mercato e, pertanto, devono essere tutelati.

Questo principio è ben espresso nella sentenza *Trinko* della Corte Suprema degli Stati Uniti:

> ‹‹*The mere possession of monopoly power, and the concomitant charging of monopoly prices, is not only not unlawful; it is an important element of the free-market system. The opportunity to charge monopoly prices–at least for a short period–is what attracts "business acumen" in the first place; it induces risk taking that produces innovation and economic growth. To safeguard the incentive to innovate, the possession of monopoly power will not be found unlawful unless it is accompanied by an element of anticompetitive conduct*››[(377)].

È stato argomentato, con valide motivazioni, che le decisioni relative al caso *Trinko* e, più in generale, la limitazione del diritto *antitrust* negli Stati Uniti siano

---

(376) Molte delle riflessioni di cui al presente paragrafo sono scaturite dalle considerazioni contenute in M. COLANGELO, *Regulation, Innovation and Competition in Pharmaceutical Markets, A comparative Study*, Hart, Oxford, 2023.

(377) *Verizon Communications, Inc. v Law Offices of Curtis V Trinko LLP*, (02-682) 540 U.S. 398 (2004).

attribuibili a considerazioni politiche[378]. Tuttavia, ciò non esclude che l'assenza di precedenti giurisprudenziali che condannino la quantificazione del valore di un prodotto perché considerata eccessiva possa essere interpretata come un principio di matrice giuridica: quello della libera concorrenza. Coloro che sostengono che tali valutazioni sono esclusivamente di ordine politico ritengono altresì che il quadro legislativo attuale offra già strumenti di tutela contro l'aumento irragionevole dei prezzi.

La stessa dottrina sostiene che vi sono anche gli strumenti legislativi necessari per intervenire in tal senso; in particolare la possibilità di fare riferimento alla Sezione 5 del *Federal Tort Claims Act* (d'ora in avanti indicato solo con l'acronimo "FTCA").

Il FTCA, legge federale emanata nel 1946, disciplina i casi in cui è possibile richiedere risarcimenti per danni derivanti da lesioni personali, morte, perdita di proprietà o danni causati da azioni o omissioni negligenti o illecite di un dipendente del governo federale. La Sezione 5 stabilisce le conseguenze derivanti dal compimento di atti di concorrenza sleale e attribuisce alla *Federal Trade Commission* (FTC) competenze per agire contro "*unfair methods of competition in or affecting commerce*"[379].

In sintesi, si sostiene che la competenza della *Federal Trade Commission* possa estendersi al punto da censurare non solo le condotte abusive, ma anche gli "*unfair methods*" che influiscono sul mercato. E tale dicitura includerebbe anche l'aumento dei prezzi che potrebbe essere considerato ingiusto (*unfair*) nei confronti dei destinatari del prodotto, come i pazienti[380].

---

[378] F. M. ABBOTT, *Excessive Pharmaceutical Prices and Competition Law: Doctrinal Development to Protect Public Health*, op. cit. Per altri contributi in analisi del precedente della Corte suprema si consideri W. E. KOVACIC, *The Chicago obsession in the interpretation of US antitrust history*, in *The University of Chicago Law Review*, 2020. p.: 459-494.

[379] Pub. L. No. 63-203, 38 Stat. 717; 15 U.S.C. § 45(a)(2): ‹‹*The Commission is hereby empowered and directed to prevent persons, partnerships, or corporations, except banks, savings and loan institutions described in section 57a(f)(3) of this title, Federal credit unions described in section 57a(f)(4) of this title, common carriers subject to the Acts to regulate commerce, air carriers and foreign air carriers subject to part A of subtitle VII of title 49, and persons, partnerships, or corporations insofar as they are subject to the Packers and Stockyards Act, 1921, as amended [7 U.S.C. 181 et seq.], except as provided in section 406(b) of said Act [7 U.S.C. 227(b)], from using unfair methods of competition in or affecting commerce and unfair or deceptive acts or practices in or affecting commerce.*››.

[380] H. FIRST, *Unfair drug process and Section 5*, in *CPI Antitrust Chronicles*, 2015. Ma anche W. E. KOVACIC, M. WINERMAN, *Competition Policy and the Application of Section 5 of the Federal Trade Commission Act*, in *Antitrust Law Journal*, 2010, p.: 929-950.

Tuttavia tale posizione è stata ufficialmente smentita dalla medesima *Federal Trade Commission* che in una nota del 2018 inviata al OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) avente ad oggetto proprio la gestione dell'aumento dei prezzi dei medicinali negli Stati Uniti ha dichiarato che: ‹‹*limiting the freedom to set prices may well conflict with the underlying premise of antitrust policy, i.e. promoting a robust competitive process that produces high-quality, innovative goods at low prices*››[(381)]. Non solo, nel 2019 la *Federal Trade Commission* ha pubblicato un report, destinato alla *House and Senate Appropriations Committees*, in materia di competenze attribuite alla commissione ai sensi della Sezione 5 del FTCA, nella quale ha sancito l'assenza di competenze per agire sul mero aumento dei prezzi che non sia accompagnato da "*collusive or exclusionary conduct*" (che secondo i canoni del sistema italiano sarebbe traducibile con condotte "collusive o dolosamente esclusive")[(382)].

Il report è dunque significativo in quanto propone i giustificativi di tale presa di posizione: attribuire alla FTC il potere di sindacare e agire con azione amministrativa ravvisato un prezzo eccessivo del farmaco, e quindi ridurre il potere dell'azienda farmaceutica di stabilire unilateralmente il prezzo del prodotto venduto, ridurrebbe gli incentivi a competere e innovare ("*diminish the power to compete and inovate*") e, quale conseguenza, potrebbe essere foriera di carenze di medicinali (*shortage*); e ciò perché: ‹‹*the market price acts as a rationing device ensuring that market demand and supply are at the same levels, and preventing shortages*››[(383)].

2.5.2. *L'assenza di una definizione di prezzo eccessivo*

Un'ulteriore dimostrazione dell'inefficacia della normativa *antitrust* vigente negli Stati Uniti nel tutelare acquirenti e consumatori dall'acquisto di medicinali ritenuti eccessivamente costosi risiede nell'assenza di una definizione precisa di "prezzo eccessivo"[(384)]. Le autorità e le corti statunitensi hanno stabilito, ciascuna

[(381)] USA submission to the OECD, (DAF/COMP/WP2/WD(2011)65), disponibile online al seguente indirizzo: Excessive Prices (justice.gov).

[(382)] *Federal Trade Commission Report on Standalone Section 5 to Address High Pharmaceutical Drug and Biologic Prices*, disponibile online al seguente indirizzo: Commission Report on Use of Standalone Authority Under Section 5 to Address High Pharmaceutical Drug and Biologic Prices - June 2019 (ftc.gov).

[(383)] *Ibid*.

[(384)] La Corte Suprema degli Stati Uniti si era anche espressa sull'inconsistenza della definizione di "*unreasonable price*" (prezzo irragionevole), uno dei *leading case* in materia è *United States v.*

nell'ambito delle proprie competenze, che il prezzo dei prodotti è determinato dal mercato e che le stesse non hanno il potere di limitarne l'ammontare a posteriori. In altre parole, le istituzioni statunitensi adottano il principio del libero mercato in maniera rigorosa: laddove vi è offerta e questa incontra la domanda, ossia, laddove vi siano acquirenti disposti a pagare un certo prezzo (anche se elevato), non si può considerare tale prezzo come eccessivo. Il prezzo diventa eccessivo solo quando il prodotto non riesce a essere venduto.

Quanto all'impossibilità di stabilire quando un prezzo possa dirsi "eccessivo", le prime riflessioni sull'argomento sono rintracciabili nelle argomentazioni formulate dal giudice William Taft nel caso *United States v. Addyston Pipe & Steel Co.*(385). Taft avvertiva dei pericoli nell'adozione di standard per il diritto *antitrust*, come la definizione di un prezzo ritenuto ragionevole, o altre formule che potessero limitare la libera circolazione dei beni. Inoltre, riflettendo sul ruolo del giudice nella valutazione delle condotte di mercato, sottolineava che la giurisprudenza non dovrebbe stabilire la validità o l'efficacia della competizione e della concorrenza nel mercato, in quanto ciò equivarrebbe a "*set sail on a sea of doubt*"(386).

Trenton Potteries Co., (1927), segue: ‹‹*The aim and result of every price-fixing agreement, if effective, is the elimination of one form of competition. The power to fix prices, whether reasonably exercised or not, involves power to control the market and to fix arbitrary and unreasonable prices. The reasonable price fixed today may through economic and business changes become the unreasonable price of tomorrow. Once established, it may be maintained unchanged because of the absence of competition secured by the agreement for a price reasonable when fixed. Agreements which create such potential power may well be held to be in themselves unreasonable or unlawful restraints, without the necessity of minute inquiry whether a particular price is reasonable or unreasonable as fixed and without placing on the government in enforcing the Sherman Law the burden of ascertaining from day to day whether it has become unreasonable through the mere variation of economic conditions. Moreover, in the absence of express legislation requiring it, we should hesitate to adopt a construction making the difference between legal and illegal conduct in the field of business relations depend upon so uncertain a test as whether prices are reasonable—a determination which can be satisfactorily made only after a complete survey of our economic organization and a choice between rival philosophies*››.

(385) Quella di Taft è stata una figura emblematica nella politica statunitense, *ex multis* si consideri: J. ROSEN, *William Howard Taft: The American Presidents Series: The 27th President, 1909-1913*. Times Books, 2018.

(386) La citazione è tratta da *United States v. Addyston Pipe & Steel Co*., 1989: ‹‹*It is true that there are some cases in which the courts, mistaking, as we conceive, the proper limits of the relaxation of the rules for determining the unreasonableness of restraints of trade, have set sail on a sea of doubt, and have assumed the power to say, in respect to contracts which have no other purpose and no other consideration on either side than the mutual restraint of the parties, how much restraint of competition is in the public interest, and how much is not. The manifest danger in the administration of justice according to so shifting, vague, and indeterminate a standard would seem to be a strong reason against adopting it*››. Per un commento alla celebre sentenza si considerino: J. W. MARKHAM JR, *Sailing A Sea Of Doubt: A Critique Of The Rule Of Reason In U.S. Antitrust Law*, in *Fordham Journal of Corporate & Financial Law*, 2012, p.: 591 e ss.; A. J. KRASZEWSKI, *"... No, the Other Common Law": Antitrust as Equity Jurisprudence*, in *George Mason Law Review*, *29*, 1149.

Le conclusioni di Taft hanno dato vita all'elaborazione e all'applicazione della "*rule of reason*", un principio dottrinale utilizzato nell'interpretazione delle disposizioni del diritto della concorrenza statunitense[(387)]. Tale principio richiede una valutazione concreta delle condotte che potrebbero astrattamente violare le norme *antitrust*, applicando un criterio di ragionevolezza che supera l'interpretazione letterale delle norme, al fine di adottarne una sistemica[(388)]. Tuttavia, a causa della sua vaghezza che porta a un allontanamento delle tipizzazioni delle condotte ritenute in violazione della disciplina in materia concorrenziale, tale principio è stato profondamente criticato[(389)].

Esso, applicato coerentemente, avrebbe imposto una valutazione caso per caso delle condizioni di mercato monopolistiche. In altre parole, attraverso tale regola, si sarebbe potuto sostenere che l'oggetto della condotta in violazione della disciplina *antitrust* potesse essere considerato il monopolio *tout court*, unitamente ai relativi effetti derivati, tra cui figura anche la mera determinazione del prezzo dei prodotti.

Ciononostante, il principio della "*rule of reason*" non è mai stato applicato a censura della semplice pratica di definizione del prezzo dei prodotti. Al contrario, il principio secondo cui il giudice non può stabilire un prezzo ragionevole è stato confermato nel più recente caso *Pacific Bell Telephone Co. dba AT&T v. linkLine Communications, Inc.* del 2009[(390)].

Nel caso in questione, inerente al fenomeno del "*price squeezing*" nel settore delle telecomunicazioni, veniva contestata la condotta della società AT&T (precedentemente nota come Pacific Bell). Pacific Bell era un fornitore di servizi DSL (*Digital Subscriber Line*), con attività estese lungo l'intera catena distributiva dei servizi, comprendendo sia la vendita all'ingrosso che al dettaglio di tali prodotti. LinkLine Communications e altre aziende acquistavano accesso alle reti DSL di AT&T all'ingrosso per rivendere i servizi ai clienti al dettaglio. Di conseguenza, dalla

[(387)] E in special modo le previsioni contenute nello *Sherman Antitrust Act*.

[(388)] A titolo esemplificativo la dottrina della "*rule of reason*" è stata utilizzata nel caso *Standard Oil Co. of New Jersey v. United States*.

[(389)] Per una critica alle derive della *rule of reason* si consideri: H. HOVENKAMP, *Federal Antitrust Policy: The Law of Competition and Its Practice*, West Academic Publishing, sesta edizione, 2020.

[(390)] *Pacific Bell Telephone Co. v. linkLine Communications, Inc*., 555 U.S. 438 (2009), 129 S. Ct. 1109 (2009).

prospettiva delle aziende come LinkLine Communications, AT&T rappresentava sia un fornitore nella vendita all'ingrosso sia un concorrente nella vendita al dettaglio.

LinkLine aveva dunque accusato Pacific Bell di abbassare i prezzi al dettaglio mantenendo simultaneamente prezzi elevati all'ingrosso, per ridurre la marginalità di profitto dei *competitor*.

La fattispecie integrata era quella del *price squeezing*, una pratica commerciale attuabile proprio dai soggetti che, come Pacific Bell, ricoprono molteplici ruoli nella catena di distribuzione di beni e servizi e che, pertanto, beneficiando di posizioni dominanti sul mercato, possono offrire prezzi non concorrenziali.

La questione sottoposta alla Corte Suprema deli Stati Uniti concerneva la natura della pratica del *price squeezing*, ossia se questa potesse costituire una violazione delle leggi *antitrust*, in particolare dello *Sherman Act*[(391)], e se vi fosse l'obbligo di regolare i prezzi in entrambi i mercati (all'ingrosso e al dettaglio). La Corte Suprema stabilì che tale pratica era lecita e che le dinamiche monopolistiche dovevano essere dimostrate indipendentemente dalle politiche di determinazione del prezzo. Un passaggio particolarmente significativo della sentenza:

> ‹‹*[H]ow is a judge or jury to determine a 'fair price?' Is it the price charged by other suppliers of the primary product? None exist. Is it the price that competition 'would have set' were the primary level not monopolized? How can the court determine this price without examining costs and demands, indeed without acting like a rate-setting regulatory agency, the rate-setting proceedings of which often last for several years? Further, how is the court to decide the proper size of the price 'gap?' Must it be large enough for all independent competing firms to make a 'living profit,' no matter how inefficient they may be? . . . And how should the court respond when costs or demands change over time, as they inevitably will?*››[(392)].

La Corte Suprema declinò così la propria competenza a determinare la definizione di un prezzo "giusto" o "ragionevole" e, quale conseguenza, escluse anche

(391) Trattasi della principale fonte in materia *antitrust* negli Stati Uniti.
(392) *Ibidem.*

la propria competenza nel valutare se un prezzo potesse essere considerato "eccessivo"[393].

2.5.3. *Approccio federale e statale*

L'applicazione del principio per il quale laddove vi sia coincidenza tra domanda e offerta, o più semplicemente laddove vi siano acquirenti, un prezzo non possa essere eccessivo, rischia di perdere significato quando il prodotto per il quale si applica questo principio è un medicinale. È ragionevole pensare che una persona affetta da una malattia rara, potenzialmente letale, sia disposta a spendere più di quanto possiede per ottenere una terapia, ossia per accedere alle cure offerte tramite farmaci orfani (la cosiddetta "*willingness to pay*").

Pertanto, in assenza di una disciplina che regoli la concorrenza del mercato e la definizione del prezzo dei medicinali, gli oneri emergenti dal mercato si ripercuotono sui consumatori che, in ultima analisi, sono i pazienti. In altre parole, uno dei rischi più evidenti che si riscontrano nel mercato statunitense è l'inaccessibilità delle terapie potenzialmente salvavita ai pazienti.

Questa situazione riflette la struttura di un sistema sanitario nazionale basato su principi costituzionali il cui bilanciamento non comporta necessariamente la tutela prioritaria della salute dell'individuo. Al contrario, il diritto alla salute non è un diritto direttamente tutelato dalla Costituzione degli Stati Uniti.

Infatti, la Costituzione statunitense non prevede il diritto alla salute come principio inviolabile o fondamentale e, di conseguenza, non impone al governo di garantire la salute e la sicurezza dei cittadini. Più specificamente, si è affermato che la Costituzione statunitense prevede un obbligo negativo, in ragione del quale il governo è tenuto a non sostenere attività pericolose per i cittadini, non essendo tuttavia obbligato, allo stesso modo, a intraprendere azioni proattive per la protezione del loro

[393] La posizione assunta nel caso *Pacific Bell Telephone Co. dba AT&T v. linkLine Communications, Inc.* è stata fatta propria anche dalle autorità governative. Merita una menzione l'intervento di W. BLUMENTHAL, *FTC General Counsel, Discussant Comments on Exploitative Abuses Under Article 82 EC, Remarks before the European University Institute Twelfth Annual Competition Law and Policy Workshop: "A Reformed Approach to Article 82 EC"* (9 giugno 2007): ‹‹ *[I]n cautioning against even limited intervention by competition agencies against high prices, I am focusing…principally on considerations of institutional design…. Simply put, we need to question whether competition agencies have the competence to engage in classical price-and-profits public-utility-style regulation*››.

stato di salute[394]. Tale posizione è avvallata, ancora una volta, da precedenti consolidati della Corte Suprema, tanto che quest'ultima, nei casi relativi alla somministrazione dei servizi sanitari ai cittadini, non ha mai imposto al governo di compiere azioni che fossero considerate volte a facilitarne l'accesso alle terapie ma piuttosto ad eliminarne gli ostacoli[395].

Assumendo dunque una prospettiva cronologica ad ampio raggio, è interessante rilevare come tale assunto abbia subito nel tempo, e segnatamente a fare seguito dalla Seconda guerra mondiale, degli aggiustamenti verso interpretazioni conformi a quelle che troverebbero applicazione in modelli assistenzialistici. Tale tendenza, che taluni ritengono riflesso di un obbligo morale assorbito dal sistema statunitense nel contesto delle migrazioni post conflitto[396], ha trovato terreno fertile nelle discipline complementari stabilite a livello statale.

Tuttavia, è opportuno ricordare che la ripartizione delle competenze legislative stabilisce che la normativa statale, quando integra quella federale, non deve essere in contrasto con quest'ultima. Pertanto, assunto tale principio, in assenza di iniziative legislative significative a livello federale per la tutela proattiva della salute dei cittadini[397], si sono registrati alcuni interventi proprio a livello degli stati federati.

Tuttavia, tali leggi sono state spesso oggetto di sindacato presso le corti competenti. Un esempio è rappresentato *Prescription Drug Excessive Price Act*, una legge del 2005 emanata dal *District of Columbia* per regolare il prezzo dei medicinali coperti da brevetto. Tale legge è stata tuttavia dichiarata incostituzionale nella sentenza *Biotechnology Industry Org v. District of Columbia*[398] in ragione dell'applicazione della cosiddetta "*pre-emption clause*". La *pre-emption clause* stabilisce la prevalenza della legge federale su quelle statali che regolino la registrazione e il funzionamento dei brevetti a livello statale.

---

[394] L. O. GOSTIN, *Public health law and ethics: a reader*, 2010, (Vol. 4). University of California Press.

[395] *Ibidem*.

[396] Si consideri anche E. R. MOFFIT, *The Economic and Ethical Dimensions of Health Policy*, in *Journal of Contemporary Health Law & Policy,* 2001, p.: 663 e ss.; G. P. SMITH, II, *Re-Negotiating a Theory of Social Contract for Universal Health Care in America or, Securing the Regulatory State?*, in *Catholic University Law Review*, 2014.

[397] Si consideri, a titolo di eccezione, il recente *Inflation Reduction Act* del 2022.

[398] La sentenza è del 2007 ed è disponibile *online* al seguente indirizzo: 05-2106 - BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION v. DISTRICT OF COLUMBIA et al - Content Details - (govinfo.gov).

Nel caso di specie, il *Prescription Drug Excessive Price Act* definiva il concetto di prezzo eccessivo dei medicinali utilizzando il criterio del *reference product*, stabilendo così che se il prezzo di un medicinale avesse superato del 30% il prezzo applicato in altro paese ritenuto affidabile, tale cifra non sarebbe stata applicata[(399)].

3. I PREZZI DEI MEDICINALI IN EUROPA

3.1. L'ARTICOLO 102, PARA. 1, LETT. A) DEL TFUE

La disciplina della definizione del prezzo dei medicinali entro i confini dell'Unione europea è profondamente differente rispetto a quella delineata negli Stati Uniti[(400)]. In Europa vi sono discipline che limitano la definizione del prezzo dei medicinali che, come si è già avuto modo di spiegare nei capitoli introduttivi, differiscono in ragione della struttura del sistema sanitario di riferimento. Ossia le norme che regolano la commercializzazione dei medicinali sono integralmente demandate ai singoli stati membri.

Si è già avuto modo di soffermarsi sulle ragioni sottese a tale decisione politica e per quale ragione l'Unione europea non abbia i poteri e le competenze per stabilire a livello centralizzato il regime di prezzo e rimborso dei medicinali. Tuttavia, nel rispetto di tale principio si è creato un panorama estremamente variegato.

Nonostante la parcellizzazione delle discipline, il diritto dell'Unione europea prevede una tutela rispetto alla definizione di prezzi eccessivi dei farmaci. Il primo riferimento normativo è all'articolo 102, para. 1 lett. a) del TFUE. L'articolo definisce che cosa si intenda per pratica abusiva e la lettera menzionata stabilisce che tra le condotte abusive vi possono essere quelle che impongono ‹‹direttamente od indirettamente prezzi di acquisto, di vendita od altre transazioni non eque››.

Il principio così espresso non si allontana da quelli che regolano la disciplina della concorrenza delle imprese negli Stati Uniti. Anche negli Stati Uniti le condotte abusive e inique sono censurabili e, ove accertate, sanzionate dall'autorità competente. La questione è invece quella di stabilire se, in applicazione della norma menzionata, la mera fissazione di prezzi sproporzionati possa essere considerata una condotta

---

(399) Per un commento si rinvia a S. LIPSKI, *Excessive Pricing and Pharmaceuticals: Why the Federal Patent Act Does Not Preempt State Regulation of Pharmaceutical Prices*, in *University of Toledo Law Review*, 2008, p.: 913.

(400) M. S. GAL, *Monopoly Pricing as an Antitrust Offense in the US and the EC: Two Systems of Belief about Monopoly?*, in *The Antitrust Bulletin*, *49*(1-2), 2004, p.: 343-384.

censurabile. Così, procedendo nella riflessione, anche nell'Unione europea, così come negli Stati Uniti, le autorità tendono a non ritenere la massimizzazione dei profitti determinati da condizione di monopolio (purché lecita e non abusiva) come una violazione delle norme sulla concorrenza.

Ne seguono riflessioni simili a quelle sviluppate dalla giurisprudenza della Corte Suprema degli Stati Uniti: anche in Unione europea, o meglio negli stati membri, si discute della possibilità per le autorità garanti della concorrenza di avere il potere di limitare i prezzi di prodotti. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nel sistema statunitense, il legislatore europeo adotta approcci differenti che sono intesi, almeno nelle dichiarazioni di intenti, alla tutela dei consumatori. Di conseguenza, si è sviluppata una giurisprudenza più propensa a considerare sanzionabili le condotte che comportano la fissazione univoca dei prezzi dei prodotti, inclusi i medicinali.

Principiando da quelli che possono essere considerati i profili comuni, le autorità europee (e il riferimento è in special modo all'operato della Commissione europea) sono restie a sanzionare le condotte che si sostanzino nella definizione di prezzi che possano essere considerati astrattamente "irragionevoli". Così, anche nel contesto europeo, non esiste una definizione di prezzo "ragionevole", "proporzionato" o, a contrario, "eccessivo".

In materia di definizione eccessiva o sproporzionata del prezzo dei prodotti il *leading case* è *United Brands*[(401)].

In questo caso, la Corte di Giustizia dell'Unione europea ha definito la posizione dominante come la capacità di un'impresa di ostacolare la concorrenza effettiva nel mercato di interesse, operando in modo indipendente dai concorrenti e dai consumatori. Quanto al caso di specie, *United Brands* è stata giudicata colpevole di abuso di posizione dominante in ragione della realizzazione di pratiche commerciali scorrette quali il rifiuto ingiustificato di forniture ai distributori e l'imposizione di prezzi eccessivi, alterando così la concorrenza nel mercato delle banane nell' Unione europea.

L'occasione ha permesso ai giudici della Corte di Giustizia di proporre, con l'obiettivo principale di determinare l'integrazione della fattispecie di abuso di posizione dominante (ossia, ancora una volta, senza limitarsi a censurare la mera definizione del prezzo), un criterio di calcolo che possa essere utilizzato per stabilire

[(401)] Caso C-27/76 *United Brands Company and United Brands Continetaal BV v Commission*.

una sproporzione del prezzo rispetto alle dinamiche di mercato. Segue: ‹‹nella fattispecie, l'abuso consiste nel praticare un prezzo eccessivo, privo di ogni ragionevole rapporto con il valore economico della prestazione fornita. Questa sproporzione potrebbe, fra l'altro, essere valutata obiettivamente in base al raffronto tra il prezzo di vendita del prodotto in questione e il suo costo di produzione, raffronto da cui risulterebbe l'entità del margine di profitto, ma al quale la Commissione non ha proceduto, non avendo effettuato un'analisi della struttura dei costi [...]››[(402)].

Ammessa la sussistenza di un prezzo che possa dirsi eccessivo la Corte di Giustizia si è spinta sino ad offrire dei criteri per una valutazione *a posteriori* rispetto alla proporzionalità del prezzo: ‹‹si tratta quindi di stabilire se vi sia un'eccessiva sproporzione tra il costo effettivamente sostenuto ed il prezzo effettivamente richiesto e, in caso affermativo, di accertare se sia stato imposto un prezzo non equo, sia in assoluto sia rispetto ai prodotti concorrenti››[(403)]. Sulle incertezze derivanti dalla possibile effettiva applicazione del criterio si ravvisano in un'ampia letteratura[(404)]. Altri metodi sono stati presentati nel contesto della giurisprudenza della Corte di Giustizia. E nel contesto di tale tipologia di contenzioso merita una menzione l'*opinion* espressa dall'Avvocato Generale Wahl nel caso AKKA/LAA[(405)].

Nel caso in questione, Wahl ha sostenuto che la comparazione doveva essere effettuata tra il prezzo praticato dall'impresa dominante e i prezzi applicati dai *competitor*. In particolare: ‹‹un confronto tra, da un lato, il prezzo praticato per il prodotto in questione da parte dell'impresa dominante e, dall'altro, i prezzi praticati nello stesso mercato da imprese non dominanti (confronto tra concorrenti) o tra i prezzi praticati dalla stessa impresa in posizione dominante in diversi periodi (confronto nel tempo), o tra i prezzi praticati in altri mercati geografici dalla stessa impresa dominante o da altre imprese (confronto geografico). L'idea di fondo è che, se i prodotti selezionati o i mercati geografici sono sufficientemente omogenei, un

[(402)] Paragrafi 250-251 della sentenza *United Brands Company and United Brands Continetaal BV v Commission*.

[(403)] *Ibidem*, paragrafo 252.

[(404)] M. BOTTA, *Sanctioning unfair pricing under Art. 102 (a) TFEU: yes, we can!*, in *European Competition Journal*, 2021, p.: 156-187.

[(405)] Il riferimento è al caso C-177/16 *Biedrība Autortiesību un komunicēšanās konsultāciju aģentūra - Latvijas Autoru apvienība" Konkurences padome*.

confronto tra i prezzi può essere significativo. Allo stesso modo, anche la storicità delle tariffe di un'impresa nel corso del tempo potrebbe fornire indizi utili››[406].

La comparazione può risultare complessa nel contesto del mercato farmaceutico dove esistono fenomeni di monopolio legale garantiti dall'applicazione delle normative sulla protezione dei dati regolatori o in ambiti in cui i prezzi sono determinati in accordo con le autorità nazionali, come l'AIFA. Nel caso specifico, il caso AKKA/LAA trattava della tutela delle opere coperte dal diritto d'autore e non della commercializzazione di prodotti, men che meno di medicinali[407].

Eppure, del parere è anche interessante denotare le ragioni dello sforzo compiuto dall'Avvocatura Generale, ossia il desiderio di fornire delle linee guida che permettano di discostarsi dalla prassi di non ancorare il prezzo dei beni a valori considerati accettabili. Nei paragrafi introduttivi dell'opinione Wahl scrive: ‹‹esistono prezzi non equi? Nell'ambito del diritto della concorrenza, diversi ordinamenti hanno compiuto scelte diverse in relazione a tale questione. Ad esempio, in un certo numero di essi, tra i quali gli Stati Uniti, la condotta di imprese aventi potere di mercato che semplicemente sfrutta i clienti non è generalmente considerata quale violazione di detto diritto. Tuttavia, la scelta operata dai redattori dei Trattati dell'UE è palesemente diversa: l'articolo 102, secondo comma, lettera a), TFUE prevede, come tipologia vietata di abuso di posizione dominante, la condotta che consiste nell'imporre direttamente od indirettamente prezzi d'acquisto, di vendita od altre condizioni di transazione non eque. [...]. La situazione può tuttavia essere diversa in mercati con barriere giuridiche all'ingresso o all'espansione e, in particolare, in quelli in cui esiste un monopolio legale. In effetti, potrebbero esservi mercati che, a causa delle loro particolari caratteristiche, non sono gestiti in modo efficiente quando sono aperti alla concorrenza››[408].

[406] *Ibidem* para. 19.

[407] AKKA/LAA era un'organizzazione collettiva che si occupava della gestisce dei diritti d'autore per conto degli autori lettoni, rappresentando vari creatori in questioni di licenze per l'uso delle opere protette da copyright, come musica, opere letterarie e audiovisive. AKKA/LAA è stata accusata di abuso di posizione dominante nel mercato della gestione dei diritti d'autore. Il principale motivo di contestazione da parte della Konkurences padome era che l'organizzazione stabilisse tariffe per la licenza d'uso delle opere protette senza lasciare margini di trattativa sufficienti alle controparti, creando un monopolio *de facto* nel mercato.

[408] *Ibidem* paras 1 a 4.

3.2. IL CASO ASPEN

Uno dei casi più significativi in tema di concorrenza nel settore farmaceutico europeo – che affronta la questione dell'eccessiva onerosità dei medicinali in Europa – è il caso *Aspen*. Il caso inerisce all'esercizio di condotte non conformi ai principi che informano la libera concorrenza del mercato europeo che si è ritenuto integrassero abuso di posizione dominante ai sensi dell'articolo 102, comma 2, lettera a) TFUE. Il caso, che ha avuto una diffusione europea, ha avuto origine da indagini svolte dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato italiana (di seguito indicata con l'acronimo "AGCM") tra il 2015 e il 2016, concludendosi con la comminazione di una sanzione nel settembre 2016[(409)].

L'AGCM ha accusato il gruppo *Aspen*, gruppo societario facente capo a una *holding* con sede in Sudafrica, di aver abusato della propria posizione nel mercato dei farmaci, sfruttando impropriamente il diritto di negoziare l'accesso al regime di rimborsabilità e i prezzi dei medicinali con l'Agenzia Italiana del Farmaco. In particolar modo, *Aspen* avrebbe aumentato irragionevolmente i prezzi di alcuni medicinali, facendo in modo che i medicinali di cui deteneva l'autorizzazione all'immissione in commercio, fossero spostati dalle fasce A e H (ossia quelle dei rimborsabili dal SSN) alla fascia C (non rimborsabile, con costi a carico dei pazienti).

Ciò ha permesso ad *Aspen* di eludere i limiti che sarebbero stati imposti dall'Autorità italiana in sede di rinegoziazione del prezzo dei medicinali. Più nel dettaglio, nel 2009, il gruppo *Aspen* aveva acquisito da un'altra azienda multinazionale farmaceutica (GSK) un pacchetto di medicinali antitumorali[(410)], al tempo rimborsabili dal SSN. A partire dall'anno 2013, *Aspen* ha avviato con AIFA una procedura di rinegoziazione del prezzo dei medicinali in parola al fine di riallineare il valore di mercato rispetto ai prezzi fissati in altri stati membri dell'Unione europea in cui i farmaci di titolarità di Aspen erano commercializzati. Nell'avviare tale rinegoziazione, che ricordiamo essere pratica legittima e incentivata dalla pubblica amministrazione italiana, l'AGCM ha identificato essenzialmente due principali obiettivi nella strategia

[(409)] Provvedimento n. 26185 del 29 settembre 2016 disponibile *online* sul sito ufficiale dell' Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) seguente indirizzo: https://www.agcm.it/dotcmsCustom/getDominoAttach?urlStr=192.168.14.10:8080/41256297003874BD/0/A2E0FDDC46C947B5C1258051003331BD/$File/p26185.pdf.

[(410)] I medicinali avevano i nomi commerciali di: Alkeran IV, Alkeran Oral, Purinethol, Leukeran, Lanvis e Myleran. Il cosiddetto pacchetto "Cosmos".

di Aspen: prolungare le trattative con AIFA sino ad ottenere un provvedimento di diniego rispetto all'accesso al regime di rimborsabilità e, rispetto ai rapporti con le strutture del sistema sanitario italiano, fare leva sulla rilevanza terapeutica dei medicinali inducendo i pazienti a sostenerne direttamente i costi.

Tale strategia, apparentemente controintuitiva, era basata su un mero calcolo economico: i pazienti, in assenza di altre terapie salvavita, avrebbero accettato di pagare qualsiasi costo, anche irragionevole, per prolungare le proprie aspettative di vita. Grazie all'applicazione costante di questa strategia, dal gennaio 2014 Aspen è riuscita ad aumentare i prezzi dei farmaci per i quali possedeva l'autorizzazione all'immissione in commercio con incrementi compresi tra il 257% e il 1540%, rispetto ai prezzi stabiliti quando i prodotti erano rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale.

Una tale sproporzione ha spinto l'AGCM a riflettere sulla congruenza dei prezzi imposti da Aspen. Considerato che la vita umana è inestimabile, il prezzo dei farmaci deve essere valutato per la sua "ragionevolezza" [(411)]. L'autorità si è chiesta quali siano i fattori che determinano la ragionevolezza o meno di un prezzo; e conclude che ogni caso va esaminato singolarmente e analizzato secondo alcuni criteri come: i prezzi applicati dalla stessa azienda in altri mercati per lo stesso prodotto, il miglioramento terapeutico offerto dal prodotto e la capacità distributiva, nonché l'offerta disponibile[(412)].

[(411)] Provvedimento n. 26185 del 29 settembre 2016, paragrafi 134-135: ‹‹Non esistono soglie quantitative o precise relazioni aritmetiche che definiscano quale misura debba assumere la sproporzione tra prezzi e costi per essere considerata indicativa di un abuso di sfruttamento. Il giudizio sull'iniquità dei prezzi imposti deve essere condotto tenendo conto delle circostanze del caso concreto ed esaminando l'assenza di "ragionevolezza" del rapporto tra prezzo e valore economico del prodotto, alla luce delle specificità del caso, considerando eventuali elementi idonei a incidere sul valore complessivo della prestazione resa. La considerazione di tali elementi consentirà di trarre conclusioni in ordine alla ragionevolezza (o irragionevolezza) della sproporzione esistente fra il prezzo realmente applicato e il valore economico complessivo dei prodotti e, quindi, sull'iniquità del prezzo››.

[(412)] Provvedimento n. 26185 del 29 settembre 2016, paragrafo 136: ‹‹Gli elementi che possono essere considerati a tal fine, in virtù della loro capacità di incidere sul valore economico della prestazione resa, sono di varia natura. Nell'analisi può tenersi conto di: 1) un confronto tra i prezzi imposti dall'impresa e i prezzi applicati in precedenza o in altri mercati dalla stessa impresa per i medesimi prodotti o rispetto ai prezzi di farmaci concorrenti e la misura stessa del divario che ne risulta; 2) dal lato della domanda, fattori di carattere qualitativo non direttamente riflessi nei costi sostenuti dall'impresa, quali, ad esempio, miglioramenti del prodotto sotto il profilo terapeutico (formulazione farmaceutica, composizione chimica, posologia, confezionamento ecc.) o distributivo e, più in generale, il livello di servizio reso all'acquirente, che possono incidere sul valore economico; 3) la presenza o l'assenza di giustificazioni economiche dei livelli di prezzo imposti; 4) dal lato dell'offerta, la presenza di pressioni concorrenziali potenziali capaci di condizionare il comportamento dell'impresa nella definizione del prezzo; 5) la natura del prodotto, con particolare riferimento all'esistenza attuale di beni sostituti; 6) le caratteristiche dell'impresa, con particolare riferimento alle attività di ricerca eventualmente svolte e il sostenimento dei relativi investimenti in innovazione››.

Mentre, d'altro canto, e questo è uno dei profili essenziali del provvedimento, non può essere adottato quale criterio discretivo del valore del bene la *willingness to pay* (ossia il desiderio di pagare) del paziente. Infatti, come osservato dall'AGCM, un paziente affetto da una malattia fortemente debilitante e potenzialmente letale, sarebbe disposto al pagamento di qualsiasi prezzo, a prescindere dall'incremento applicato[(413)].

Al provvedimento del 2016 – con il quale l'AGCM aveva comminato sanzioni amministrative ad Aspen – hanno fatto seguito, a livello europeo, un'indagine della Commissione europea che si è conclusa con la riduzione del prezzo dei farmaci oggetto della condotta abusiva di circa il 73% del prezzo praticato[(414)], e a livello nazionale, un ampio contenzioso amministrativo[(415)].

In tutti i filoni di indagine che hanno fatto seguito al provvedimento in parola, le autorità coinvolte si sono viste concordi con le argomentazioni dell'AGCM[(416)], e tra esse anche con quella che stabilisce una "ragionevolezza" nella definizione del prezzo dei medicinali. Tale formula però, a parere di chi scrive, sembrerebbe andare oltre ai parametri ritenuti idonei a stabilire l'integrazione di una fattispecie di abuso di posizione dominante, ma piuttosto idonea ad offrire linee di indirizzo per condotte che

---

(413) Provvedimento n. 26185 del 29 settembre 2016, paragrafo 137: ‹‹Si sottolinea, quindi, che eventuali elementi di carattere qualitativo non direttamente riflessi nei costi di produzione complessivamente imputati nel calcolo della sproporzione prezzi-costi e specifici al caso in esame saranno valutati nella seconda fase del test. D'altra parte, si precisa sin d'ora che, data la peculiare natura dei prodotti in esame (farmaci salvavita), la determinazione del loro valore non può essere effettuata prendendo in considerazione la disponibilità a pagare del consumatore: la willingness to pay per farmaci salvavita privi di alternativa terapeutica non può che tendere a infinito, giustificando in potenza qualsiasi incremento dei prezzi››.

(414) Si consideri: *Commission, Antitrust: Commission accepts commitments by Aspen to reduce prices for six off-patent cancer medicines by 73% addressing excessive pricing concerns, Press release IP/21/524, 10 February 2021, case AT .40394*.

(415) Il riferimento è alla sentenza del TAR Lazio n. 8945 del 26 luglio 2017 e alla sentenza del Consiglio di Stato n. 1832 del 3 marzo 2020.

(416) Per alcuni contributi sulla questione si considerino: G. COLANGELO, *Il Paradigma Aspen: dominanza di mercato, supremazia negoziale e pricing abusivo*, in *Responsabilita' Civile e Previdenza*, fasc.1, 2018; A. PARZIALE, *Il futuro dei farmaci orfani tra promozione della ricerca per la cura di malattie rare e i rischi di prezzi eccessivi: il ruolo del diritto della concorrenza*, in *Contratto e Impresa*, 2016, p. 1245 e ss.; H. MISCHE, *The EU Aspen decision: the European Commissions first excessive pricing decision in the pharmaceutical market*, in *EU Competition Law and Pharmaceuticals*, Edward Elgar Publishing, 2022, p.: 149-171. L. ARNAUDO, R. PARDOLESI, *Sul giusto prezzo, tra Aquino e Aspen*, in *Mercato concorrenza e regole*, 2016, p.: 479-498. M. COLANGELO, *Farmaci, prezzi iniqui, concorrenza: il caso Aspen*, in *Mercato concorrenza e regole*, 2016, p.: 539-548; P. A. PERINETTO, F. MASSIMINO, *Attività del regolatore e diritto antitrust: nuove frontiere di una interrelazione antica - il caso del settore farmaceutico*, in *Rivista di Diritto Industriale*, 2020, p.: 51 e ss.; E.M. LANZA, P.R. SFASCIOTTI, *National and international developments: excessive price abuses. The Italian Aspen case*, in G. DE STEFANO, P. IBANEZ COLOMO (a cura di), *Journal of European Competition law and practice*, Oxford, 2018, vol. 9, VI, pp. 382-388.

possano dirsi compatibili con i principi che informano il sistema giuridico europeo e italiano.

Il provvedimento dell'AGCM non si esprime sulla fondatezza giuridica del principio di ragionevolezza, eppure questo appare compatibile, almeno per quanto riguarda il sistema giuridico italiano, con il diritto costituzionale alla salute.

Non solo, si ritiene che il fatto che il caso sia scaturito da un'indagine condotta dall'Autorità italiana non sia dettata dal caso. Invero, come già dimostrato in più parti di questo contributo, le regole e i principi che informano il sistema sanitario italiano sono esemplificative di un sistema che sembrerebbe rigettare una mera logica di mercato che prescinda dalla tutela dei diritti sociali[(417)].

4. UNO SGUARDO ALL'ITALIA

4.1. PRIME CONSIDERAZIONI

Come si è avuto modo di anticipare il sistema italiano segue un criterio differente se non opposto rispetto a quello statunitense. Il prezzo dei medicinali è stabilito mediante la contrattazione tra l'impresa titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e l'autorità competente, che in questo caso è AIFA.

La negoziazione avviene mediante una procedura informata alla trasparenza e che prevede il coinvolgimento di esperti del settore farmaceutico e commissioni con il compito di stabilire l'utilità e l'impatto sui servizi sanitari dell'ammissione del medicinale oggetto di contrattazione per la definizione del prezzo e ammissione nelle categorie di rimborso. Omessi tali riferimenti la negoziazione si risolve in un confronto aperto tra il privato (l'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio), che si siede al tavolo delle trattative con il solo obbiettivo di aumentare il prezzo e la copertura del medicinale, e AIFA che, d'altro canto, impronta la negoziazione sul criterio del contenimento della spesa farmaceutica.

Assumendo la prospettiva dei rapporti di forza si tenderebbe ad applicare i criteri del diritto amministrativo, che vedono la pubblica amministrazione quale soggetto forte rispetto al privato. Tale considerazione si riflette nella circostanza secondo cui,

[(417)] Si consideri anche i contributi di L. PIZZETTI, A*busi di sfruttamento con imposizione di prezzi iniqui nel mercato farmaceutico*, in *Concorrenza e Mercato*, 2021, p. 127 e ss.; C. G. VALENZA, *Concorrenza, regolazione e giustizia del contratto*, in *Contratto e Impresa*, 3/2024, p.: 708 e ss. A. ZOPPINI, *Autonomia contrattuale, regolazione del mercato, diritto della concorrenza*, in *Contratto e antitrust*, a cura di Olivieri e Zoppini, Roma Bari, 2008, p. 17.

laddove l'esito della procedura di definizione del prezzo dei medicinali non avesse un esito positivo, ossia non si giungesse ad indicare il medicinale nella lista dei rimborsi, l'azienda farmaceutica perderebbe un guadagno certo rispetto all'allocazione della spesa governativa sul farmaco oggetto di procedura.

Eppure, assumere tale prospettiva nella determinazione dei rapporti di forza tra pubblica amministrazione e azienda farmaceutica potrebbe apparire fuorviante, specialmente laddove oggetto della procedura siano farmaci orfani (o salvavita)[(418)].

Lo si è constatato con il caso Aspen dove l'azienda farmaceutica ha dimostrato come potesse essere più remunerativa la possibilità di non far rientrare i propri prodotti nel regime di rimborsabilità. Così, nel caso in cui il farmaco presenti il vantaggio di essere considerato quale unica o migliore terapia disponibile sul mercato per il trattamento di una patologia debilitante o con elevato tasso di mortalità, il titolare all'immissione in commercio potrebbe non avere alcun interesse a soggiacere alle limitazioni di prezzo applicate dall'Agenzia del Farmaco. E ciò perché la determina di AIFA di accesso al regime di rimborsabilità non produce effetti sulla porzione di mercato alle quale l'azienda farmaceutica può accedere.

Casi come quello Aspen stanno emergendo con maggiore frequenza. Da ultimo il caso *Lediant*, risalente al 2022, nel quale l'impresa, secondo la posizione assunta dall'AGCM, avrebbe applicato prezzi eccessivamente onerosi per un medicinale orfano del quale deteneva l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel caso di specie l'azienda avrebbe artatamente applicato delle strategie dilatorie, prolungatesi negli anni, per rallentare la procedura di definizione del prezzo e rimborso del medicinale. Procedura che, si ricorda, avendo ad oggetto proprio un medicinale salva vita, avrebbe necessariamente portato il medicinale orfano nella lista dei medicinali rimborsabili.

Peculiarità del caso *Laediant* è che nel provvedimento dell'AGCM si assume, per la prima volta, la posizione di debolezza negoziale di AIFA. Si scrive:

> ‹‹l'impresa dominante ha adottato un atteggiamento dilatorio e ostruzionistico che ha protratto oltremodo la lunghezza della procedura, durata circa due anni e

[(418)] C. A. PIRIA, *L'Agenzia italiana del farmaco è contraente debole?*, in *I Contratti* 5/2022, p.: 591 e ss. Il tema dei rapporti di forza tra le parti del negozio giuridico si interseca con quello della giustizia contrattuale. È d'uopo il rinvio a R. SACCO, voce *Giustizia contrattuale*, in *Digesto*, disc. priv., sez. civ., agg. VII, Torino, 2012.

mezzo. Ciò ha posto l'Agenzia in una condizione di debolezza, peraltro già sussistente in ragione della necessità per il SSN di fornire ai pazienti un farmaco essenziale, insostituibile e salvavita in tempi ragionevoli e ad un prezzo economicamente sostenibile›› e ancora ‹‹sfruttando intenzionalmente tale debolezza negoziale, l'impresa dominante ha potuto ottenere un prezzo *ex factory* per il farmaco orfano [...] risultato, sulla base delle analisi svolte anche nel corso del procedimento, in ogni caso ingiustificatamente gravoso›› e ‹‹le evidenze acquisite agli atti indicano che *Leadiant* ha ulteriormente sfruttato la debolezza negoziale dell'AIFA - già insita nel fatto che la negoziazione aveva ad oggetto il prezzo di un farmaco orfano salva-vita, lasciando che il tempo scorresse senza che la negoziazione progredisse in alcun senso››.

Le parole dell'Autorità Garante della Concorrenza meritano ulteriori considerazioni. Se infatti si considerasse AIFA quale soggetto debole solo in ragione della formulazione delle norme e delle procedure negoziali *tout court*, tale considerazione non sarebbe condivisibile. Invero la procedura di definizione del prezzo e rimborso nasce come deroga al principio della libera iniziativa economica e del libero mercato a fronte di un bilanciamento con il diritto alla salute e all'accesso universale ai servizi sanitari. E l'alternativa alla procedura negoziale, che ricordiamo assumere il raggiungimento di un accordo tra le parti coinvolte nella procedura, potrebbe essere la decisione autoritativa dell'Agenzia che, d'altro canto, oltre ad essere in contrasto proprio con i principi costituzionali summenzionati, rappresenterebbe un disincentivo per le aziende farmaceutica ad eccedere al mercato italiano. Invero, considerato che il mercato sulla ricerca e sviluppo dei medicinali in Italia, ossia quella della ideazione dei medicinali *originator*, è esponenzialmente sottosviluppato rispetto a quello statunitense (o anche solo se comparato rispetto ad altri mercati europei), se vi fosse una determinazione autoritativa del prezzo, il mercato dei medicinali si ridurrebbe in misura tale da andare a detrimento proprio dei pazienti.

Se invece si parlasse posizione debole di AIFA rispetto alla possibilità di far accedere in maniera equa i medicinali salvavita o orfani al regime di rimborsabilità, non si potrebbe che condividere la posizione assunta dall'AGCM.

Tanto considerato tuttavia, il punto di caduta di queste riflessioni è il seguente, AIFA agisce ed è vincolata sia dal rispetto del diritto alla salute, tale per cui non può

negare l'accesso alla rimborsabilità di farmaci salvavita, sia dai limiti imposti alla spesa farmaceutica. E tale limite si risolve in una forte pressione sull'autorità che di anno in anno si trova ad affrontare le negoziazioni per medicinali salvavita (tra i quali gli orfani) che hanno prezzi di accesso sempre più elevati, a fronte di una spesa farmaceutica che tende al contenimento.

4.2. I TETTI DI SPESA FARMACEUTICA E OSPEDALIERA

Si è constatato come la spesa per i farmaci oggetto di rimborso sia in costante crescita e di come questo impatti sul limite stabilito per la spesa sanitaria con bilancio statale annuale[(419)]. In Italia la questione è stata affrontata dapprima nel 2007 con interventi intesi alla definizione del tetto di spesa farmaceutica e sulle procedure di ripiano. Il riferimento è all'articolo 5 del decreto-legge del 1° ottobre 2007, n. 159 (poi convertito con legge del 29 novembre 2007, n. 222).

Con tale intervento si pose, in primo luogo, una netta distinzione tra il tetto di spesa farmaceutica territoriale e quello di spesa farmaceutica ospedaliera (oggi nominati rispettivamente spesa farmaceutica convenzionata e spesa per acquisti diretti). La spesa farmaceutica territoriale è la spesa riferibile ai farmaci erogati sulla base della disciplina convenzionale, ossia tramite le farmacie (al lordo dei *ticket*) e della spesa afferente alla distribuzione diretta dei medicinali collocati in classe A (ossia i farmaci essenziali e per le malattie croniche il cui costo è, appunto, coperto dallo stato). E il tetto di spesa per tali medicinali è stato originariamente fissato al 14% finanziamento cui concorre ordinariamente lo Stato. Percentuale oggi notevolmente ridotta sino al 8,5%[(420)]. La spesa farmaceutica ospedaliera, invece, è riferibile ai medicinali acquistati e resi disponibili dalle strutture sanitarie gestite dal Servizio Sanitario nazionale italiano. Il tetto era originariamente fissato al 2,4%, oggi è pari al 6,8%. Il tetto di spesa farmaceutica prevede poi aggiustamenti di vario ordine, che permettono di rimpolpare le casse dello stato, come il meccanismo di *payback*, tale per cui le aziende farmaceutiche destinano parte dei loro profitti al servizio sanitario.

---

(419) Si consideri il capitolo dedicato all'argomento in G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del Farmaco, medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Cacucci editore, Bari, 2° edizione, 2024.

(420) Articolo 1, comma 223 Legge di Bilancio per l'annualità 2024 (Legge 30 dicembre 2023, n. 213).

Più specificamente l'istituto del *payback* prevede che le aziende farmaceutiche siano tenute a rimborsare una parte della spesa farmaceutica qualora questa superi un tetto massimo prestabilito dalle autorità sanitarie.

Tale tetto è fissato in relazione al *budget* destinato dal sistema sanitario nazionale all'acquisto di farmaci. Se la spesa effettiva supera il limite stabilito, le imprese farmaceutiche devono restituire una percentuale della differenza, contribuendo così a contenere i costi e a evitare sforamenti del bilancio pubblico. Tale meccanismo potrebbe dirsi sufficiente a contenere la spesa pubblica. In termini astratti l'istituto ha una formulazione di facile comprensione: qualsiasi sforamento dell'ammontare anticipato dal servizio sanitario nazionale è coperto dalle singole aziende farmaceutiche in ragione della parte di profitto eccedente di propria competenza. Eppure, la sua applicazione ha dato, si direbbe ragionevolmente, avvio a numerosi contenziosi. Contenziosi nei quali si è contestata la legittimità costituzionale dell'istituto, perché considerato lesivo della libertà di impresa e, soprattutto, le modalità di calcolo del tetto di spesa, ritenuta dalle aziende non equa e poco trasparente. Invero il calcolo di quanto dovuto dall'azienda a titolo di *payback* è calcolato in ragione del disavanzo di spesa rispetto alla mole di vendita di singolo prodotto: dato che, come è noto, non è disponibile al pubblico[(421)].

I contenziosi, principalmente di matrice amministrativa concernevano questioni attinenti sia agli errori dei calcoli sul fatturato delle aziende farmaceutiche rispetto al profitto generato dai volumi di vendita dei prodotti oggetto di rimborso, ma anche violazioni procedimentali e censure sulla metodologia applicata da AIFA nell'esigere il pagamento a titolo di *payback* per il risanamento della spesa farmaceutica.

Nonostante molti di questi ricorsi non siano stati accolti[(422)], il Tribunale amministrativo del Lazio, tribunale competente per la questione in oggetto, ha ravvisato frequenti errori procedimentali nella lettura dei dati di bilancio e dell'ammontare dovuto a titolo di ripiano. La questione, benché sia stata oggetto di

[(421)] Per alcuni commenti sull'istituto, e di come quest'ultimo sia stato modificato e adattato nelle leggi di bilancio, si considerino i seguenti contributi: M. CONTICELLI, *La legge di stabilità per il 2016 - La salute: misure per l'efficienza e la produttività*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2016, p.: 177 e ss.; N. POSTERARO, *La legge di bilancio per il 2018 - Le novità in materia sanitaria*, in *Giornale di diritto amministrativo*, p. 183 e ss.

[(422)] Consiglio di Stato, sez. III del 19 dicembre 2022, n. 11046.

specifica misura intesa alla deflazione del contenzioso, è ancora attuale[(423)], come rimane attuale e irrisolta la questione dell'insostenibilità economica della strutturazione di questo sistema.

A tendere infatti il sistema sanitario nazionale italiano potrebbe non essere più nelle condizioni di garantire la rimborsabilità di terapie salvavita.

[(423)] G. TRAVERSA, *Spesa farmaceutica e farmaci davvero innovativi*, in *Ricerca & Pratica*, *30*(4), 2014, p.: 156-157. L'autore già a suo tempo osservava che ‹‹La spesa farmaceutica a carico del SSN, anche escludendo alcune voci come i vaccini e i farmaci di fascia C utilizzati in ospedale, ha raggiunto nel 2013 il 15,6% della spesa SSN. Rispetto al tetto programmato del 14,8% (11,3% per la farmaceutica territoriale e 3,5% per quella ospedaliera) lo sfondamento dell'anno passato corrisponde a circa 800 milioni di euro››.

CAPITOLO V

LA RIFORMA DELLA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA

SOMMARIO: 1. Un panorama in costante evoluzione. – 2. Gli Obbiettivi della riforma. – 3. La ricerca e l'innovazione. – 4. *Unmet medical need* e *Regulatory data protection*. – 5. I farmaci orfani. – 6. Lo stato dell'arte. – 7. Considerazioni conclusive sulla proposta di riforma della legislazione del farmaco.

1. UN PANORAMA IN COSTANTE EVOLUZIONE

Una parte significativa delle considerazioni esposte nei capitoli precedenti, in particolare quelle relative all'esposizione degli istituti giuridici che regolano la produzione, lo sviluppo e la commercializzazione dei medicinali nell'Unione europea, potrebbe risultare superata a seguito delle recenti iniziative intraprese dal legislatore europeo.

Tale eventualità non rappresenta una novità per gli studiosi del diritto farmaceutico che, alla luce di un settore altamente regolamentato, si trovano spesso a dover aggiornare le proprie competenze. Tuttavia, la recente proposta di riforma presenta una portata significativamente diversa rispetto a quelle degli ultimi venti anni, in quanto sembrerebbe mirare a riformulare gli istituti fondamentali del diritto farmaceutico.

Il 26 aprile 2023 la Commissione europea, a seguito di interlocuzioni decennali con gli s*takeholder* del settore farmaceutico, ha presentato un pacchetto di riforma delle principali fonti del diritto farmaceutico europeo.

La proposta include una proposta di direttiva e una proposta di regolamento che sostituiranno molte delle fonti esaminate nel presente elaborato.

La proposta di direttiva[(424)] abrogherebbe la Direttiva 2001/83/CE, considerata il pilastro del diritto farmaceutico nazionale, attuata in Italia con il decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219 (che ricordiamo essere chiamato anche "codice del farmaco"

[(424)] Proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE (disponibile *online* al seguente indirizzo: EUR-Lex - 52023PC0192 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).

in ragione della sua rilevanza) e che regola le procedure decentrate (ossia a livello nazionale) per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali.

Parallelamente, la proposta di regolamento[425] abrogherebbe il Regolamento (CE) n. 726/2004 relativo alle procedure centralizzate per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il Regolamento (CE) n. 1901/2006 concernente i medicinali ad uso pediatrico e, infine, il Regolamento (CE) n. 141/2000 sui farmaci orfani[426].

In altre parole, la proposta di riforma inciderebbe sui regolamenti e sulle fonti menzionate nel presente contributo, proponendone una riscrittura in considerazione delle sfide future del mercato europeo dei medicinali.

Tuttavia, l'uso del condizionale è particolarmente appropriato poiché quella che sembrava essere una procedura legislativa rapida – con la previsione che la riforma sarebbe entrata in vigore prima delle elezioni del Parlamento europeo tenutesi nel giugno del 2024 – ha subito un significativo rallentamento dovuto alle reazioni sia politiche che degli *stakeholders*[427].

Le proposte di emendamento avanzate nel corso della procedura legislativa ordinaria hanno ridimensionato significativamente la portata della riforma. Di conseguenza, molti degli istituti oggetto di analisi e critica in questo contributo non

[425] Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006 (disponibile *online* al seguente indirizzo: EUR-Lex - 52023PC0193 - EN - EUR-Lex (europa.eu)).

[426] Le ragioni sottese all'identificazione di tali fonti come quelle oggetto della riforma della legislazione farmaceutica sono spiegate nella relazione introduttiva della proposta di direttiva: ‹‹La legislazione farmaceutica dell'UE attualmente in vigore comprende tanto una legislazione generale quanto una specifica. [...] La legislazione farmaceutica generale è integrata da una legislazione specifica in materia di medicinali per le malattie rare (regolamento (CE) n. 141/2000, "regolamento sui medicinali orfani"), medicinali per uso pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006, "regolamento pediatrico") e medicinali per terapie avanzate (regolamento (CE) n. 1394/2007, "regolamento sui medicinali per terapie avanzate" [...] La fusione del regolamento sui medicinali orfani e del regolamento pediatrico con la legislazione applicabile a tutti i medicinali consentirà una semplificazione e una maggiore coerenza››. Detto altrimenti il legislatore europeo consapevole delle interconnessioni tra le fonti menzionate ha ritenuto di proporre una modifica congiunta ai regolamenti in parola per escludere potenziali contraddizioni o rilievi in termini di coordinamento applicativo e interpretazione congiunta delle norme.

[427] Sia sufficiente la menzione delle profonde e capillari critiche mosse da EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), l'associazione di categoria delle aziende farmaceutiche europee. A tal proposito si legga il contributo di: C. ECKFORD, *Pharma responds to proposed EU pharmaceutical legislation reform*, in *European Pharmaceutical Review*, 28 Aprile 2023.

sono stati modificati in modo tale da rendere obsolete anche le considerazioni qui espresse.

Tuttavia, al fine di completare il quadro normativo e comprendere meglio le prospettive del mercato farmaceutico, oltre a valutare se il legislatore europeo abbia accolto alcune delle critiche sollevate in relazione alla commercializzazione dei farmaci orfani, è opportuno esaminare i testi delle proposte di regolamento e di direttiva.

2. GLI OBBIETTIVI DELLA RIFORMA

Gli obbiettivi della proposta di riforma sono esplicitati nei documenti e nelle relazioni preparatorie.

Il primo obiettivo è quello di promuovere la creazione di un mercato unico per i medicinali, eliminando le differenze nell'approvvigionamento dovute ai vari regimi di definizione dei prezzi e di rimborso dei medicinali (obbiettivo che come è noto non incide sulla competenza degli Stati membri proprio in materia di definizione delle procedure di definizione del prezzo e del rimborso)[(428)]. Quale conseguenza, il secondo obbiettivo è quello di ridurre gli oneri amministrativi registrati nel sistema di approvvigionamento e nella *supply chain* (leggasi commercializzazione e distribuzione) dei medicinali[(429)]. Altri obbiettivi sono quello di assicurare a tutti i pazienti un migliore accesso ai farmaci (e che questi abbiano prezzi accessibili), affrontare le carenze di medicinali e garantire la sicurezza nell'approvvigionamento.

Queste sono linee di indirizzo politico indicative dell'intento del legislatore di semplificare il processo di approvvigionamento dei farmaci in tutto il territorio europeo. Necessità che si è palesata soprattutto durante la pandemia da Covid-19 dove, in ragione del rallentamento degli scambi commerciali, e soprattutto nella

(428) Sempre la relazione alla proposta di direttiva: ‹‹L'azione dell'UE si fonda altresì sul mercato unico per conseguire un impatto maggiore per quanto concerne l'accesso a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili e per quanto riguarda la sicurezza dell'approvvigionamento in tutta l'UE. Misure non coordinate da parte degli Stati membri possono comportare distorsioni della concorrenza e ostacoli agli scambi intra-UE di medicinali rilevanti per l'intera UE e probabilmente aumenterebbero altresì gli oneri amministrativi per le aziende farmaceutiche, che spesso operano in più di uno Stato membro. Un approccio armonizzato a livello UE offre inoltre maggiori possibilità di incentivi a sostegno dell'innovazione e di azioni concertate per lo sviluppo di medicinali in settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte››.

(429) *Ibidem*: ‹‹La riduzione degli oneri amministrativi attraverso misure di semplificazione e digitalizzazione andrà a beneficio in particolare delle piccole e medie imprese e dei soggetti senza scopo di lucro coinvolti nello sviluppo di medicinali. Le varie misure volte a ridurre l'onere normativo rafforzeranno la competitività del settore farmaceutico››.

distribuzione dei principi attivi, si sono verificati casi di carenze di medicinali (*medicinal product shortage*) che hanno determinato la mancata somministrazione di terapie salvavita ad un numero considerevole di pazienti[(430)].

Oltre alle prospettive di ottimizzazione ed efficientamento del mercato farmaceutico, la proposta di riforma mira anche a risolvere e affrontare questioni che potrebbero avere un impatto significativo sulla vita umana, come la lotta contro la resistenza antimicrobica.

Invero la comunità scientifica ha individuato nella resistenza antimicrobica la prossima sfida (o meglio minaccia) a livello globale. L'utilizzo degli antibiotici nella vita quotidiana e l'ampio accesso a tali medicinali da parte dei pazienti, insieme all'utilizzo massivo degli stessi nella filiera alimentare, hanno generato un fenomeno preoccupante. Gli antibiotici attualmente in commercio risultano meno efficaci rispetto al passato poiché i batteri si stanno esponenzialmente evolvendo più velocemente di quanto si sarebbe potuto preventivare, proprio a causa dell'uso su larga scala di tali medicinali, rispetto alle forme originariamente combattute dagli antibiotici disponibili.

Per comprendere la portata del problema, è sufficiente osservare, anche a livello superficiale, l'impiego di questi medicinali negli allevamenti intensivi. Per prevenire che gli animali, spesso mantenuti in condizioni igieniche minime, si ammalino prima della macellazione, molti allevatori mescolano il mangime con antibiotici. Questo uso ha un impatto diretto sui consumatori di carne, ossia sugli esseri umani. Inoltre, molti degli antibiotici non vengono adeguatamente smaltiti; si considerino quanti *blister* rimangono inutilizzati. Non solo, laddove smaltiti, peraltro sovente in maniera inadeguata, gli vengono assorbiti dal terreno, riducendo la biodiversità, oppure finiscono nelle falde acquifere o nell'acqua utilizzata dai centri urbani per l'approvvigionamento.

Il legislatore intende incentivare la ricerca in questo ambito attraverso la proposta di riforma, con particolare attenzione allo studio della resistenza

[(430)] Il dato deve essere letto in congiunzione con il numero ridotto di posti letto nei reparti di rianimazione nelle strutture sanitarie di tutto il mondo. Per un contributo in materia si legga: K. SARNOLA, K. HEINI and H. KOSKINEN, *Medicine shortages: Product life cycle phases and characteristics of medicines in short supply—A register study*, in *Frontiers in Pharmacology*, 2022.

antimicrobica, per la quale, al momento, la ricerca scientifica non ha ancora individuato una soluzione definitiva[431].

È proprio in ragione di tali prese di posizione che l'ultimo obiettivo delineato dal legislatore europeo è quello di rendere i medicinali più sostenibili dal punto di vista ambientale. Lo slogan adottato è "*One Health*", che rappresenta un nuovo approccio alla salute: un metodo olistico che deve riflettersi nelle iniziative delle istituzioni europee, dove i medicinali, gli alimenti e l'impatto ambientale sono considerati in maniera integrata[432].

Ebbene, nonostante lo slogan "*One Health*" sia espressione di un indirizzo politico di cui i legislatori nazionali sono destinatari, questo approccio conferma quello adottato nella redazione del presente contributo: considerare il mercato dei medicinali da una prospettiva che trascenda le sole dinamiche di mercato e si estenda verso una gestione sostenibile.

Gli interventi legislativi in materia di sviluppo e commercializzazione dei medicinali dovranno dunque mirare a supportare la vita umana e la salute degli

---

[431] Le preoccupazioni del legislatore europeo in materia di resistenza agli antibiotici sono raccolte nella recente Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio «*One Health*» del 22 giugno 2023: «La resistenza antimicrobica ha gravi conseguenze sui sistemi sanitari, sia in termini economici sia in termini di salute umana. Poiché riduce la capacità di prevenire e curare le malattie infettive, la resistenza antimicrobica mette a repentaglio, tra l'altro, la capacità di effettuare interventi chirurgici, il trattamento dei pazienti immunocompromessi, il trapianto di organi e la terapia oncologica. Ciò comporta costi elevati per i sistemi sanitari dei paesi UE/SEE. La resistenza antimicrobica rappresenta inoltre una minaccia per la sicurezza degli alimenti e la sicurezza dell'approvvigionamento alimentare, in quanto ha un impatto sulla salute degli animali e sui sistemi di produzione». Tra le azioni raccomandate ci sono: (i) i piani di azione nazionale contro la resistenza antimicrobica; (ii) la sorveglianza e monitoraggio della resistenza antimicrobica e del consumo di antimicrobici; (iii) la prevenzione e controllo delle infezioni; (iv) le stewardship antimicrobica e uso prudente degli antimicrobici; (v) alcuni obiettivi raccomandati in materia di consumo di antimicrobici e di resistenza antimicrobica; e (vi) la sensibilizzazione, l'istruzione e la formazione in materia di utilizzo e smaltimento degli antibiotici. Si consideri anche la *press release* dell'*European Centre for Disease Prevention and Control*, *35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA*, del 17 novembre 2022, disponibile *online* al seguente indirizzo: 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA.

[432] Comunicazione della Commissione, Piano d'azione europeo "*One Health*" contro la resistenza antimicrobica, https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339, dove peraltro si scrive che: ‹‹Dalla scoperta della penicillina, avvenuta nel 1928, gli antimicrobici salvavita hanno rivoluzionato la nostra società e la nostra economia. Malattie che erano una volta letali sono ormai comuni malanni che richiedono poco più di una breve cura. Questi traguardi sono ora a rischio, soprattutto a causa dell'uso eccessivo o improprio di antimicrobici, che è all'origine della comparsa e della diffusione di batteri multiresistenti, fenomeni ormai sempre più frequenti. Senza un'azione efficace per invertire le attuali tendenze potremmo trovarci di nuovo nelle condizioni dell'epoca precedente agli antibiotici: semplici ferite e infezioni potrebbero avere effetti estremamente dannosi e risultare persino letali, e procedure mediche di routine potrebbero diventare molto rischiose››.

individui su larga scala. La questione della tutela della salute ha infatti assunto una dimensione mondiale.

La Commissione europea ha infatti registrato che la resistenza antimicrobica ad oggi è causa di circa venticinquemila decessi l'anno nella sola UE e settecentomila decessi in tutto il mondo[433].

3. LA RICERCA E L'INNOVAZIONE

Oltre agli obiettivi politici apparentemente finalizzati alla tutela della salute dei cittadini dell'Unione Europea, ce ne sono altri volti a massimizzare l'efficienza del mercato farmaceutico con l'intento di incentivare la spesa e gli investimenti da parte delle aziende che possono vantare sufficienti risorse finanziarie (ossia le società multinazionali).

Uno dei settori su cui il legislatore europeo ha indirizzato i propri sforzi nella formulazione della proposta di riforma della legislazione del farmaco è quello della ricerca e sviluppo dei medicinali.

Riconoscendo la superiorità degli Stati Uniti nella capacità di attirare investimenti e finanziamenti nel campo della ricerca, la Commissione europea ha preso atto del fatto che gli Stati membri, negli ultimi anni, hanno perso molte delle condizioni che facilitavano lo sviluppo imprenditoriale.

La questione in realtà si estenderebbe oltre le considerazioni specifiche afferenti al settore farmaceutico, interessando anche i benefici fiscali e la riduzione dei costi di manutenzione e produzione di cui le società potevano un tempo usufruire. Rimane il fatto che, con il passare degli anni, il continente europeo ha assunto il ruolo del consumatore, in luogo di quello di sviluppatore e di produttore. Prova ne sia che molte delle aziende farmaceutiche hanno trasferito i rami d'azienda e le rispettive funzioni aziendali per la ricerca e sviluppo (R&D) oltreoceano.

Circostanza in parte sottaciuta, questa è riemersa a seguito della pubblicazione del report pubblicato dall'ex primo ministro italiano Mario Draghi, del titolo *The future of European competitiveness*[434].

---

[433] Dati confermati dal report redatto congiuntamente da EMA e l'*European centre for disease prevention and control*, ossia il *Technical report: The bacterial challenge: time to react* (0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (europa.eu)).

[434] Il report è disponibile *online* in lingua inglese al seguente indirizzo: 97e481fd-2dc3-412d-be4c-f152a8232961_en. Anche nel report si accoglie la necessità di assumere un approccio sostenibile.

Il report si sofferma anche sulla necessità di ricreare degli *hub* dove la ricerca e sviluppo possa tornare a fiorire, al fine di creare valore che possa, nel lungo termine, produrre valore per gli Stati membri dell'Unione europea. Ivi, nel report, emergono le seguenti considerazioni:

> ‹‹*The EU's position in other innovative sectors like pharma is declining due to the same challenges of low investment in R&I and regulatory fragmentation. While the EU's pharma sector still leads globally in trade measured by value, it is falling behind in the most dynamic market segments and losing market share to US-based companies. Of the top ten best-selling biological medicines in Europe in 2022, just two were marketed by EU companies while six were marketed by US-based companies. The EU is struggling in particular to establish its position in products with market exclusivity as orphan medicines and advanced therapy medicinal products. At the root of this emerging gap is lower spending on innovation. Total EU public sector R&I spending on pharma stands at less than half the level of the US, while total EU private R&I investment is about a quarter as large as the US. Innovation in the EU is also hindered by a slow and complex regulatory framework, which is currently under review. In 2022, the median approval time for new medicines by regulatory agencies in Europe was 430 days compared with 334 days in the US*››.

Ciononostante, alla data della pubblicazione del report *The future of European competitiveness*, la proposta di riforma della disciplina farmaceutica non ha completato la procedura legislativa, né è detto che trovi mai la luce[435].

Non solo, la sostenibilità ambientale è identificata come un valore fondamentale: ‹‹*Europe's fundamental values are prosperity, equity, freedom, peace and democracy in a sustainable environment*››.

[435] Nella relazione introduttiva alla proposta di direttiva si spiega come l'assenza di un tessuto di imprese che si occupi della ricerca e sviluppo dei medicinali affligga in special modo i soggetti affetti da malattie pediatriche e rare: ‹‹Tuttavia l'innovazione, l'accesso e l'accessibilità economica sono influenzati anche da fattori che esulano dall'ambito di applicazione di tale legislazione, quali le attività globali di ricerca e innovazione o le decisioni nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso. Di conseguenza non tutti i problemi possono essere affrontati con la sola riforma della legislazione. Ciò nonostante, la legislazione farmaceutica dell'UE può costituire un fattore abilitante e di collegamento per l'innovazione, l'accesso, l'accessibilità economica e la protezione dell'ambiente. [...] I medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico continueranno ad essere soggetti alle medesime disposizioni di qualsiasi altro medicinale per quanto riguarda la loro qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio per quanto concerne le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, come pure le prescrizioni in materia di farmacovigilanza e di qualità. Tuttavia, a questi tipi di medicinali continueranno ad applicarsi anche prescrizioni specifiche al fine di sostenerne lo sviluppo. Ciò è dovuto al fatto che le

4. *UNMET MEDICAL NEED* E *REGULATORY DATA PROTECTION*

La ricerca viene premiata attraverso gli incentivi. La Commissione europea, nel definire la proposta di riforma della legislazione farmaceutica, ha deciso di adottare un criterio selettivo per lo sviluppo dei medicinali, basato sulla valutazione dell'innovatività del prodotto medicinale in relazione alla cosiddetta "esigenza medica insoddisfatta" (*unmet medical need*). Pertanto, non l'elaborazione delle cure esistenti ma la novità dell'offerta terapeutica permette di stabilire se un'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio potrà beneficiare degli incentivi e delle agevolazioni previste dalla riforma(436).

La definizione di *unmet medical need* è prevista all'articolo 83 (*Medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta*), paragrafo 1 della proposta di Direttiva: ‹‹Si considera che un medicinale risponda a un'esigenza medica insoddisfatta se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e se sono soddisfatte le condizioni seguenti: (a) non esiste un medicinale autorizzato nell'Unione per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'Unione, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata; (b) l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata››.

I criteri definitori dell'esigenza medica insoddisfatta appaiono familiari perché molto simili a quelli che oggi permettono di classificare un farmaco come "orfano" ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000.

L'indicazione terapeutica per una malattia mortale o altamente debilitante, l'assenza di terapie alternative o l'efficacia "significativa" rispetto a medicinali già commercializzati, sono tutti criteri che il legislatore aveva già adottato per offrire incentivi alle aziende interessate ad offrire cure ai pazienti affetti da malattie rare.

---

forze di mercato da sole si sono dimostrate insufficienti a stimolare una ricerca e uno sviluppo adeguati di medicinali per uso pediatrico e per pazienti affetti da una malattia rara. Tali prescrizioni, attualmente stabilite in atti legislativi distinti, dovrebbero essere integrate nel regolamento e nella presente direttiva menzionata al fine di garantire la chiarezza e la coerenza di tutte le misure applicabili a tali prodotti››.

(436) Sempre dalla relazione introduttiva alla proposta di direttiva: ‹‹[...] l'innovazione non è sempre incentrata su esigenze mediche insoddisfatte e vi sono fallimenti del mercato, in particolare nello sviluppo di antimicrobici prioritari che possono contribuire ad affrontare la resistenza antimicrobica. [...] Al fine di sostenere la competitività globale e il potere innovativo del settore, occorre trovare il giusto equilibrio tra gli incentivi all'innovazione, con una maggiore attenzione alle esigenze mediche insoddisfatte, nonché misure in materia di accesso e accessibilità economica››.

La somiglianza tra la normativa vigente in materia di commercializzazione dei farmaci orfani e quella inclusa nel pacchetto di riforma proposto dalla Commissione europea sembra riflettere l'esplicita intenzione del legislatore europeo di incentivare la ricerca scientifica – purché sia altamente tecnologica e innovativa – nel continente europeo.

Tale riflessione trova riscontro letterale; il secondo paragrafo del medesimo articolo 83 della proposta di direttiva stabilisce che: ‹‹I medicinali qualificati come orfani di cui all'articolo 67 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] sono considerati rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta››.

Nel quadro della proposta di riforma, l'assunzione secondo cui i farmaci orfani risponderebbero ad un'esigenza medica insoddisfatta ha portato il legislatore a considerare i requisiti necessari per la designazione di un farmaco orfano equivalenti a quelli utili a decretarne l'innovatività.

All'innovatività è dunque connesso l'accesso agli istituti di favore e agli incentivi, come chiarito nei preamboli della proposta di Direttiva: ‹‹È necessario stabilire una definizione basata su criteri del concetto di "esigenza medica insoddisfatta" al fine di incentivare lo sviluppo di medicinali in settori terapeutici attualmente poco serviti››. I benefici e gli istituti di favore non differiscono, per i profili essenziali, a quelli già offerti dalla disciplina oggi in vigore. Così, quale primo esempio, la premialità sarebbe riflessa su un ripensamento della durata della *regulatory data protection*.

Nei capitoli precedenti si è detto che, oggi, la tutela regolatoria (*regulatory data protection*) è riassumibile con la formula 8+2+1: al medicinale autorizzato all'immissione in commercio è concesso un periodo di otto anni di tutela dei dati (raccolti nella fase di sperimentazione clinica) – ossia di protezione dall'accesso da parte di terzi ai dati clinici – e due anni di *market exclusivity*, ossia di esclusiva di mercato rispetto all'entrata in commercio dei farmaci generici. Periodo estensibile, a determinate condizioni, di un anno.

La proposta di direttiva offre una frammentazione delle tempistiche. L'articolo 81 parla di "*regulatory data protection*", tradotto con "protezione normativa dei dati", facendo assumere che gli istituti della tutela dei dati e della *market exclusivity* siano congiunti e non più, come sinora assunto, formalmente distinti.

La previsione in parola prevede un periodo di *regulatory data protection* di sei anni decorrenti dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio[437]. Periodo estendibile per intervalli distinti di tempo all'avveramento di determinate condizioni.

È così possibile ottenere una prima proroga di ventiquattro mesi laddove il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostri che i medicinali sono forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento e in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri[438]. Ossia è possibile ottenere una prima proroga nel caso in cui non si siano verificati episodi di carenza di medicinali (*shortage*)[439]. Un'ulteriore proroga di sei mesi è ottenuta nel caso in cui il medicinale risponda ad un'esigenza medica insoddisfatta. Altri sei mesi nel caso in cui il medicinale autorizzato contenga un nuovo principio attivo. Dodici mesi se, in pendenza del periodo di *regulatory data protection*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottenga un'autorizzazione per un'indicazione terapeutica aggiuntiva. Sommando i periodi di tutela regolatoria, laddove il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponda a tutte le condizioni, potrà beneficiare di un periodo di tutela pari a nove anni.

---

[437] Articolo 81, para. 1 della proposta di direttiva: ‹‹Il periodo di protezione normativa dei dati è di sei anni a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale [...]››.

[438] Articolo 81, para. 2 della proposta di direttiva: ‹‹Fatta salva una valutazione scientifica da parte dell'autorità competente pertinente, il periodo di protezione dei dati [...] è prorogato di: a) 24 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che le condizioni di cui all'articolo 82, paragrafo 1, sono soddisfatte entro due anni dalla data di rilascio di detta autorizzazione o, entro tre anni da tale data, per uno qualsiasi dei soggetti seguenti: i) piccole e medie imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione; ii) soggetti che non esercitano un'attività economica ("soggetti senza scopo di lucro"); e iii) imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente ad un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente; b) sei mesi, se il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che il medicinale risponde a un'esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 83; c) sei mesi, per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia; d) 12 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione dei dati, un'autorizzazione per un'indicazione terapeutica aggiuntiva per la quale detto titolare ha dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti››.

[439] Tale condizione deve essere rispettata entro due o tre anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio a seconda della dimensione della società titolare.

Decisione, quella del legislatore europeo, che ha destato non poche contestazioni tra gli *stakeholder*.

Tra chi ritiene, come chi scrive, che il vantaggio competitivo delle aziende farmaceutiche risieda nel periodo di tutela regolatoria, una sua riduzione potrebbe rappresentare un disincentivo alle società che desiderassero investire nella ricerca e sviluppo dei medicinali. D'altro canto, la medesima misura, la riduzione della tutela regolatoria, accelererebbe la commercializzazione e la diffusione dei medicinali generici, con i noti effetti sul mercato (ossia la riduzione del prezzo dei medicinali).

L'impressione è che, attraverso la proposta di riforma, la Commissione europea abbia tentato di rendere più stringenti i requisiti per accedere alla disciplina di favore, attribuendo all'istituto della tutela regolatoria la sola ragione dello sviluppo o meno del mercato farmaceutico nell'Unione Europea. Agendo in tal modo si sarebbe compiuta un'"orfanizzazione" della disciplina ordinaria, tale per cui gli incentivi oggi esistenti sarebbero accessibili alle sole aziende che agiscano, nella definizione delle proprie strategie di mercato, come oggi operano le aziende produttrici di farmaci orfani.

5. I FARMACI ORFANI

La proposta di riforma offre molti spunti anche in relazione alla disciplina dei farmaci orfani. Come si è avuto modo di anticipare, la proposta di regolamento andrebbe ad abrogare il Regolamento (CE) n. 141/2000 sulla commercializzazione dei farmaci orfani, offrendo una disciplina sostitutiva[(440)].

Procedendo nell'ordine, per quanto ai criteri di designazione farmaco orfano, poco è cambiato rispetto alla disciplina del Regolamento (UE) n. 141/2000. Rimane sostanzialmente immutata la definizione di farmaco orfano, e così il criterio di designazione epidemico (*prevalence criterion*) e l'inesistenza di metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento alternativi (il già menzionato "*satisfactory method*")[(441)]. Scompare invece dalla lettera della norma il criterio dell'*insufficient*

[(440)] Per alcune prime riflessioni sulla disciplina dei farmaci orfani alla luce della proposta di riforma si consideri: E. ZUDDAS, *Prime riflessioni sulla proposta di riforma della legislazione farmaceutica dell'Unione europea e il tema dei farmaci orfani*, in *Corti supreme e salute*, 2023.

[(441)] Articolo 63, para. 1 della proposta di Regolamento: ‹‹Un medicinale destinato alla diagnosi, alla prevenzione o al trattamento di una condizione clinica potenzialmente letale o cronicamente debilitante è qualificato come medicinale orfano se il promotore del medicinale orfano può dimostrare che sono soddisfatti i requisiti seguenti: a) non più di cinque persone su 10 000 nell'Unione sono affette dalla condizione clinica in questione al momento della presentazione della domanda di qualifica di

return on investment che, come si è avuto modo di esporre, aveva suscitato numerose critiche sia perché estraneo alle qualità intrinseche del medicinale, sia perché si era rilevata l'impossibilità di offrire una stima accurata rispetto alla definizione dei profitti generabili dalla vendita dei prodotti farmaceutici.

D'altro canto, viene proposta una formulazione differente dell'esclusiva di mercato (*market exclusivity*). Se il Regolamento (UE) 141/2000 prevede una durata dell'esclusiva di mercato di dieci anni[442]; l'articolo 71, paragrafo 2 della proposta di regolamento stabilisce una durata variabile[443]. In breve, a far data dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti non possono rilasciare altre autorizzazioni per la medesima indicazione terapeutica, ordinariamente, per un periodo di nove anni. Altrimenti per un periodo di cinque anni per i medicinali che abbiano applicazioni di impiego "ben noto", o un periodo di 10 anni laddove il medicinale risponda ad un'esigenza medica insoddisfatta (appunto l'*unmet medical need*).

Se la definizione di "esigenza medica insoddisfatta" può essere desunta dalla lettura della relazione introduttiva sia alla proposta di direttiva sia alla proposta di regolamento, nulla viene specificato riguardo alla definizione di utilizzo "ben noto". Anche se può essere intuitivamente considerata come l'indicazione terapeutica nota agli esperti del settore, ossia a coloro che prescrivono i medicinali, è difficile comprendere come questa definizione possa essere complementare rispetto ai criteri di designazione dei farmaci orfani.

La designazione a farmaco orfano presuppone che l'impiego non sia ben noto; altrimenti i due criteri, quello epidemiologico e il *satisfactory method*, non potrebbero essere rispettati.

Pertanto, non è chiaro quale sia l'intento del legislatore europeo, che sembrerebbe aver introdotto una variabile ulteriore rispetto all'applicazione

---

medicinale orfano; b) non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento di tale condizione clinica autorizzati nell'Unione oppure, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrebbe effetti benefici significativi per le persone affette da tale condizione clinica››.

[442] Articolo 8, para. 1 del Regolamento (UE) 141/2000.

[443] Articolo 71, para. 2 della proposta di regolamento: ‹‹La durata dell'esclusiva di mercato è la seguente: a) nove anni per i medicinali orfani diversi da quelli di cui alle lettere b) e c); b)10 anni per i medicinali orfani che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 70; c) cinque anni per i medicinali orfani autorizzati a norma dell'articolo 13 della [direttiva 2001/83/CE riveduta]››.

dell'esclusiva di mercato, rischiando di escluderne una delle caratteristiche principali: quella di non essere facilmente contestabile.

Non è infatti difficile immaginare come le aziende produttrici di farmaci orfani, che ottengano un'esclusiva di mercato per cinque anni, possano impugnare tale designazione contestando le motivazioni sottese alla valutazione di impiego "ben noto" perché fondate su un'interpretazione discrezionale o carente in motivazione della Commissione.

Il legislatore sembrerebbe aver così indebolito la struttura dell'istituto dell'esclusiva di mercato, aprendo potenzialmente la strada a possibili contenziosi in materia.

6. LO STATO DELL'ARTE

Nonostante le numerose considerazioni, delle questioni cruciali della proposta di riforma della legislazione del farmaco rimane ben poco. Il Parlamento europeo, nell'esercizio delle sue prerogative nel contesto della procedura legislativa ordinaria, ha introdotto numerosi emendamenti alle proposte di direttiva e di regolamento.

Per quanto riguarda la tutela regolatoria per i farmaci (non orfani), l'articolo 81 della proposta di direttiva emendata prevede un periodo standard di sette anni e mezzo a partire dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con una differenza di sei mesi rispetto alle tempistiche attualmente vigenti.

Tale periodo può essere esteso ulteriormente per: (i) dodici mesi (invece dei sei mesi previsti nella proposta principale) per un prodotto che soddisfi esigenze mediche insoddisfatte; (ii) sei mesi nel caso in cui il prodotto contenga una nuova sostanza attiva; e (iii) sei mesi se il titolare dell'autorizzazione dimostra che una parte significativa delle attività di ricerca e sviluppo, comprese quelle precliniche e cliniche, è stata svolta all'interno dell'Unione Europea, almeno in parte in collaborazione con enti pubblici, inclusi gli istituti ospedalieri universitari e i centri di eccellenza[(444)].

Quanto invece alla disciplina dei farmaci orfani il Parlamento europeo ha ritenuto di estendere la durata dell'esclusiva di mercato di un anno, per un totale di

[(444)] Articolo 81, para. 2, sotto-paragrafo. 1, punto (ca) della nuova proposta di direttiva emendata dal Parlamento europeo: ‹‹*six months, where the marketing authorisation holder demonstrates that a significant share of research and development, including preclinical and clinical, related to the medicinal product has been done within the Union and at least in part in collaboration with public entities, including University Hospital Institutes, centres of excellence or bioclusters in the Union*››.

undici anni, nel caso in cui il medicinale orfano risponda ad un'esigenza medica insoddisfatta.

Ad oggi, la proposta di riforma ha subito una brusca battuta d'arresto. Si sono concluse le elezioni europee e i commissari della Commissione europea devono essere nominati. Tuttavia, nonostante il fervore delle discussioni, non è stato ancora chiarito quale sarà il destino della proposta di riforma della legislazione farmaceutica.

7. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLA PROPOSTA DI RIFORMA DELLA LEGISLAZIONE DEL FARMACO

A seguito delle proposte di emendamento del Parlamento europeo, è rimasto poco del pacchetto di riforma originario.

Intatti i principi ispiratori, gli istituti chiave, ossia la *regulatory data protection* e l'esclusiva di mercato, sono state riavvicinati alle formule oggi vigenti. Gli istituti in parola non sono mai stati alterati, nella struttura e nelle modalità di applicazione, ma un ripensamento della loro durata avrebbe potuto determinare un mutamento delle condotte e delle strategie commerciali delle aziende farmaceutiche.

Invero, il meccanismo premiale all'accesso ai benefici stabiliti dalla riforma avrebbe potuto indurre i portatori di interessi nel settore farmaceutico, ad investire nella ricerca.

Medesime considerazioni valgano per la disciplina dei farmaci orfani, che viene standardizzata perdendo gli elementi caratteristici del Regolamento (UE) n. 141/2000, ma mantenendo sostanzialmente inalterata la sua impalcatura definitoria e procedurale.

Unico elemento degno di menzione è il venir meno, tra i criteri per la designazione, del *Insufficient Return on Investment* (ossia, ricordiamo, il criterio inerente alla difficolta per l'azienda produttrice del farmaco di recuperare delle spese di ricerca e sviluppo). Modifica che sarebbe stata dirimente, se non fosse che il criterio in questione, nella prassi, non era utilizzato dai soggetti richiedenti.

In ogni caso, come già dimostrato precedentemente, il criterio in questione è suscettibile di numerose critiche. Non sono mai stati chiariti i parametri per cui un'azienda richiedente la designazione a farmaco orfano avrebbe potuto dimostrare difficoltà nel recuperare le spese e i costi di sviluppo, oltre al numero di pazienti registrati affetti dalla patologia che il medicinale avrebbe trattato. Inoltre, non sono mai state attribuite all'EMA competenze specifiche (in termini di *due diligence* sui

bilanci delle aziende farmaceutiche) tali da poter valutare adeguatamente il criterio in oggetto.

In conclusione, la riforma del diritto del farmaco, pur attesa con grande interesse, potrebbe avere un impatto meno rilevante del previsto. Sebbene le aziende farmaceutiche, nel caso di approvazione del pacchetto legislativo, saranno tenute a ristrutturare le proprie funzioni per conformarsi ai nuovi standard – come l'introduzione di esperti in sostenibilità ambientale per monitorare il ciclo di vita dei prodotti farmaceutici secondo il principio *One Health* – si ritiene che tali misure non siano sufficienti a modificare significativamente le strategie di mercato delle aziende stesse. Con ciò si intende affermare che il legislatore europeo non ha fornito strumenti capaci di contenere comportamenti elusivi, abusivi o finalizzati ad accedere ai benefici previsti dalla normativa di favore (si pensi, ancora una volta, alla pratica del *salami slicing*).

Così, se si dovesse valutare il pacchetto di riforma alla luce delle considerazioni e degli scenari prospettati nel report *The future of European competitiveness*, si dovrebbe constatare come, aldilà delle dichiarazioni di principio e di *policy*, nessuna delle criticità troverebbe immediata soluzione.

CONCLUSIONI

Nei capitoli precedenti sono state analizzate le tematiche inerenti allo sviluppo e alla commercializzazione dei farmaci orfani. Tra le diverse questioni affrontate, quella di maggiore importanza è la determinazione del loro prezzo, poiché può rappresentare un ostacolo significativo all'accesso alle terapie da parte dei pazienti. È stato infatti osservato che, indipendentemente dal mercato di riferimento, i farmaci orfani tendono ad avere prezzi elevati e comunque superiori rispetto ai medicinali con non vantano tale definizione.

In tal senso, sono state formulate diverse ipotesi riguardo a questa circostanza. Le motivazioni alla base della fissazione di prezzi elevati sono comunemente attribuite agli alti costi di sviluppo e ricerca, come al numero limitato di beneficiari (e acquirenti) della terapia.

Tuttavia, per comprendere appieno le dinamiche del mercato farmaceutico, si è deciso di fornire un contesto più ampio, iniziando non dalla disciplina dei farmaci orfani, ma dalla regolamentazione generale relativa alla commercializzazione dei medicinali nei due differenti contesti: quello europeo e quello statunitense.

È così emerso come le norme che regolano la commercializzazione dei medicinali nei due sistemi giuridici presentano molte somiglianze. Dall'individuazione delle autorità competenti, come la FDA negli Stati Uniti e l'EMA nell'Unione Europea[445], al monitoraggio del mercato farmaceutico, fino alla definizione delle procedure autorizzative per la commercializzazione dei medicinali.

Acquisita una sufficiente familiarità con la disciplina del settore, si è proceduto parallelamente ad analizzare i profili di maggiore rilevanza relativi alla regolamentazione dei farmaci orfani. In questo contesto, l'analisi è stata condotta seguendo un ordine cronologico, dedicando le prime considerazioni all'*Orphan Drug Act* statunitense.

Eseguendo il medesimo esercizio con la disciplina comunitaria, si è constatato come il Regolamento (CE) n. 141/2000 risulti la copia carbone della fonte omologa statunitense.

[445] Senza trascurare l'esistenza delle agenzie nazionali nel contesto delle procedure decentrate (come AIFA).

Gli incentivi e gli istituti di riferimento sono i medesimi. Tra questi, il più significativo, l'esclusiva di mercato (*market exclusivity*), è strutturato in modo speculare: in entrambi gli ordinamenti essa è concessa rispetto all'indicazione terapeutica coperta dal medicinale (e non in ragione della struttura del medicinale stesso)[(446)].

Partendo da tale dato si è formulata l'ipotesi che il legislatore europeo abbia operato un *legal transplant* delle previsioni compendiate nell'*Orphan Drug Act*. Ipotesi che si ritiene essere confermata. Infatti, che sia avvenuto un *legal transplant* non è solo provato dalla mera giustapposizione e affiancamento delle due fonti (che pure è elemento indiziario dell'integrazione della fattispecie in parola) ma soprattutto dal fatto che l'adozione del Regolamento (CE) n. 141/2000 rappresenta uno dei molteplici episodi di imitazione del modello statunitense da parte del legislatore europeo[(447)].

Tuttavia, al fine di completare la comparazione tra i due sistemi giuridici e in linea con il metodo adottato (ossia il *functional method*), si è scelto di estendere l'analisi delle relative discipline anche agli effetti prodotti nei sistemi sanitari di riferimento. In tal senso, considerando il carattere privatistico del sistema sanitario statunitense, per quanto riguarda l'Unione Europea, si è optato per una comparazione con il modello applicato in Italia. Ciò è stato fatto principalmente perché il sistema sanitario italiano può essere considerato antitetico a quello statunitense, in quanto, a differenza di quest'ultimo, è essenzialmente pubblico e universalistico (secondo i criteri del modello Beveridge), avendo come principio fondante e prevalente l'accessibilità della terapia al paziente.

Dal secondo livello di comparazione sono emerse con maggiore chiarezza le aree di inefficienza derivanti dalla applicazione della normativa di favore, con particolare riferimento alla determinazione dei prezzi dei medicinali orfani. Si è osservato che l'esistenza o meno di norme che impongano la negoziazione del prezzo (e dell'eventuale accesso al regime di rimborsabilità) con la pubblica amministrazione, come avviene in Italia ma non negli Stati Uniti (dove la determinazione del prezzo è

(446) Così distinguendosi da quella che per il diritto europeo è la cosiddetta *regulatory data protection*.

(447) Qui il rinvio è al Capitolo II.

lasciata al libero mercato), produce un effetto calmierante non significativo. I prezzi, infatti, rimangono elevati in entrambi i sistemi giuridici.

Differenze significative però emergono nel modo in cui i due sistemi di riferimento trattano tale circostanza e il suo impatto sull'applicazione delle normative in materia di concorrenza del mercato.

In Italia, sulla base dell'interpretazione fornita dalla giurisprudenza della Corte di Giustizia dell'Unione europea, è stato accolto il criterio del prezzo "sproporzionato" o "eccessivo" al fine di valutare la sussistenza e l'integrazione delle condotte ritenute in violazione della disciplina *antitrust*.

La giurisprudenza europea ha infatti enunciato diversi metodi per stabilire se un prezzo sia sproporzionato o eccessivo (come quello della comparazione dei prodotti identici o simili commercializzati a livello globale)[448]. Così, tramite l'analisi di mercato, la sussistenza di una sproporzione del prezzo, pur non essendo essa sola sufficiente ad integrare una condotta abusiva ai sensi dell'articolo 102, paragrafo 1, lett. a) del TFUE, può essere considerato elemento indiziario dell'integrazione della condotta in parola.

Negli Stati Uniti, invece, il concetto di prezzo eccessivo o sproporzionato non è stato sviluppato. Ciò è avvenuto perché la Corte Suprema degli Stati Uniti ha ritenuto che, laddove si ammettesse l'esistenza di una definizione di prezzo sproporzionato o eccessivo, questa potrebbe essere considerata un elemento di censura rispetto al libero esercizio dell'attività di impresa[449].

Tanto considerato, nelle premesse ci si era posti alcune domande, ossia se un sistema sanitario a matrice pubblica, come quello italiano, possa far fronte a una spesa crescente per il trattamento delle malattie rare, incrementando di anno in anno il tetto della spesa farmaceutica. Oppure se esista o possa esistere un limite alle risorse da destinare alla ricerca e commercializzazione di medicinali per trattamenti potenzialmente salvavita; se un sistema sanitario possa negare tali trattamenti per ragioni di risparmio finanziario; o se lo sviluppo tecnologico dei medicinali prescinda da una valutazione sugli effetti che la loro produzione, somministrazione e smaltimento hanno sulla salute pubblica e sull'ambiente.

[448] Si ricordino le conclusioni tracciate in merito al caso Aspen.
[449] Il rinvio è alle conclusioni inerenti al caso *Trinko*.

In astratto, ciascuno di questi quesiti dovrebbe ottenere una risposta negativa. Non sono sostenibili quei sistemi giuridici, o più specificamente i sistemi sanitari, che limitano l'accesso alle terapie potenzialmente salvavita per ragioni economiche; così come non lo sono quei sistemi sanitari che aumentano indefinitamente l'allocazione delle risorse economiche destinate all'assistenza sanitaria. Inoltre, è ormai imprescindibile che l'industria farmaceutica consideri, in prospettiva futura, gli effetti che i medicinali provocano sull'ambiente.

Tuttavia, altri due quesiti debbono trovare una risposta: se il *legal transplant* abbia avuto esito positivo[(450)]; e se, considerando l'adozione del *functional method* e l'impiego della sostenibilità come metrica per la valutazione dell'efficacia delle previsioni nei due ordinamenti di riferimento, vi siano elementi suscettibili di ulteriore scambio tra i due sistemi giuridici riguardo alla commercializzazione dei farmaci orfani.

In relazione al primo quesito, si può affermare che il *legal transplant* abbia avuto un esito positivo. L'entrata in vigore del Regolamento (CE) n. 141/2000 ha agevolato il progresso della ricerca scientifica nel settore delle malattie rare e tale sviluppo ha consentito ai pazienti di avere legittime aspettative riguardo a nuovi trattamenti. Il regolamento europeo ha quindi ottenuto gli effetti auspicati dal legislatore, ma la medesima disciplina ha messo in evidenza le inefficienze presenti negli ordinamenti nazionali.

---

(450) Nel rispondere a tale quesito bisogna ricordare che non vi è risposta univoca rispetto al "successo" o meno di un *legal transplant*. In tal senso valgano le considerazioni di M. GRAZIADEI, *Comparative law as the study of transplants and receptions*, in *The Oxford handbook of comparative law*, 2006, p. 459: ‹‹*Quite often, the question is whether the transplanted law will function as expected by its supporters or merely constitute a deceptive façade behind which other arrangements prevail. The answer to this question is rarely an unqualified yes or no*››. Si consideri anche R. MICHAELS, *The Functional Method of Comparative Law*, in *The Oxford Handbook of Comparative Law*, Mathias Reimann & Reinhard Zimmermann eds., 2007; M. GRAZIADEI, *Legal Transplants and the Frontiers of Legal Knowledge*, in *Theoretical Inquiries in Law*, 2009, p.: 693; ivi si fa menzione del contributo di M. TUSHNET, *The Possibilities of Comparative Constitutional Law*, in *The Yale Law Journal*, 1999; suo l'utilizzo (derivato a sua volta dalla lettura di Claude Lévi-Strauss) dell'espressione *bricolage* nell'esporre la natura della comparazione, o usando le sue parole: ‹‹*Its main effort is to describe three ways-functionalism, expressivism, and a process I call bricolage, using a term made familiar to social scientists by Claude Lévi-Strauss-in which comparing constitutional experience elsewhere might contribute to interpreting the U.S. Constitution*››; il contribuyo attiene alla materia costituzionale ma offre alcuni riflessioni in merito alle possibili conclusioni raggiungibili mediante l'utilizzo del *functional method* nella comparazione. In ultima analisi sulle differenti metodologie applicabili per determinare il successo del legal transplant si consideri R. PEERENBOOM, *Toward a methodology for successful legal transplants*, in *The Chinese Journal of Comparative Law*, 2013, p.: 4-20.

Così, nel tentativo di rispondere al secondo quesito, assumendo la prospettiva del giurista europeo e italiano, sembrerebbe che non vi siano ulteriori elementi della disciplina statunitense che possano essere estrapolati o utilizzati per migliorare in maniera sostenibile la regolamentazione della commercializzazione dei farmaci orfani.

Tale constatazione si basa su due fattori. In primo luogo, contrariamente a quanto avvenuto in passato, sono stati gli Stati Uniti ad avvicinarsi ad un modello assistenzialistico e universalistico. Da ultimo, durante la Presidenza Biden, sono stati estesi i programmi federali *Medicare* e *Medicaid*, e sono stati compiuti interventi legislativi volti alla riduzione dei prezzi dei medicinali (si pensi all'*Inflation Reduction Act* del 2022). In secondo luogo, il legislatore europeo, con la presentazione del pacchetto di riforma della legislazione del farmaco, sembrerebbe non aver riprodotto altra fonte statunitense, optando invece per una iper-specializzazione del settore farmaceutico[(451)].

Per quanto poi riguarda la proposta di nuova legislazione del farmaco, non si può affermare che essa offra soluzioni decisive in termini di sostenibilità.

Il bilancio invero non è negativo, l'approccio *One Health* imporrebbe infatti, laddove il procedimento legislativo si concludesse con successo, una valutazione della sostenibilità ambientale quale elemento essenziale alla commercializzazione dei medicinali (ivi inclusi i farmaci orfani). L'*Environmental Risk Assessment* positivo sarà una condizione essenziale per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia, rimane il fatto che nulla viene detto rispetto alla sostenibilità economica ed etica.

Ma ciò non è solo dovuto alla distribuzione delle competenze legislative tra l'Unione europea e gli Stati membri[(452)]. La proposta di riforma infatti non impone limiti di legge all'aumento dei prezzi dei medicinali né alle possibili condotte abusive delle aziende farmaceutiche. Qualsiasi valutazione su tali profili è demandata ancora una volta allo sviluppo della giurisprudenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea.

---

(451) Si ricordino i benefici derivanti dal soddisfacimento del requisito dell'*unmet medical need*.

(452) La competenza in materia di definizione dei prezzi e dell'eventuale rimborso dei medicinali è appannaggio degli Stati Membri.

BIBLIOGRAFIA

F. M. ABBOTT, *Excessive Pharmaceutical Prices and Competition Law: Doctrinal Development to Protect Public Health*, in *U.C. Irvine Law Review*, 2016.

F. M. ABBOTT, J. H. REICHMAN, *Facilitating Access to Cross-Border Supplies of Patented Pharmaceuticals: The Case of the COVID-19 Pandemic*, in *Journal of International Economic Law*, Volume 23, 2020, p.: 535 e ss.

M. N. ABRAMS, R. E. NUMEROF, *The Growing Orphan Drug Paradigm*, in *BioPharmInternational*, 2012.

D. ACQUAH, *Extending the Limits of Protection of Pharmaceutical Patents and Data Outside the EU–Is There a Need to Rebalance?*, in *IIC-International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 2014, 45(3), p. 256-286.

R. W. ADLER, *Resilience, Restoration, and Sustainability: Revisiting the Fundamental Principles of the Clean Water Act*, in *Washington University Journal of Law & Policy*, 2010.

G. A. AKERLOF, *The market for "lemons": Quality uncertainty and market mechanism*, in *Quarterly Journal of Economics*, 84 (3), p. 488-500.

G. ALPA, *Gli interessi diffusi: una categoria rivisitata*, in *Economia e diritto del terziario*, 2014, p.: 167-197.

G. ALPA, *Interessi diffusi*, in *Digesto, Discipline privatistiche, Sez. civile*, 2014.

H. ALTHOBAITI, et al., *Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States*, in *Healthcare*, 2023, p.: 558 e ss.

B. ANDRAKA-CHRISTOU, *Policy process lessons from the Orphan Drug Act: applications for health policy advocates*, in *Journal of Entrepreneurship and Public Policy*, 2015, p.: 278-297.

R. ARCARO, C. R. P. DA VEIGA,, W. V. DA SILVA, C. PEREIRA DA VEIGA, *Attitude and purchase intention to generic drugs*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 2021, p. 4579.

L. ARNAUDO, R. PARDOLESI, *Sul giusto prezzo, tra Aquino e Aspen*, in *Mercato concorrenza e regole*, 2016, p.: 479-498.

C. BALLENTINE, *Sulfanilamide disaster*, in *FDA Consumer magazine*, 1981.

E. K. BANAKAS, *The Method of Comparative Law and the Question of Legal Culture Today*, in *Tilburg Law Review*, 1994, p.:113-154.

J. B. BANNISTER, *Regulating Rare Disease: Safely Facilitating Access to Orphan Drugs*, in *Fordham Law Review 1889*, Vol. 86, 2018, p. 1889 e ss.

B. BARRY, *Sustainability and intergenerational justice*, in *Theoria*, 1997, p.: 43-64.

S. BATTINI, *I "due grandi dualismi" alla prova del diritto amministrativo globale*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 101 e ss.

J. M. BECK, *Off-label use in the twenty-first century: Most myths and misconceptions mitigated*, *UIC Law Review*, 2021, p.: 1 e ss.

W. BECKERMAN, *"Sustainable development": is it a useful concept?*, in *The Economics of Sustainability*, Routlege, 2017, p. 161-179.

G. BELLANTUONO, *La regolazione dei mercati europei: verso una nuova distinzione fra diritto pubblico e diritto privato*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p.: 265 e ss.

F. BENUSSI, *Brevetto (Convenzioni internazionali)*, in *Digesto*, Discipline Privatistiche, Sezione Commerciale II, 1987, p.: 316 e ss.

F. BENUSSI, *Brevetto Europeo*, in *Digesto*, Discipline Privatistiche, Sezione. Commerciale II, 1987, p.: 323 e ss.

M. BERDUD et al., *Establishing a reasonable price for an orphan drug*, in *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2020, p.: 1-18.

J. BIEHL, *Patient-Citizen-Consumers: judicialization of health and metamorphosis of biopolitics*, in *Lua nova: revista de cultura e política*, 2016, p.: 77-105.

F. BOCCHINI, *Salute e sanità tra solidarietà e responsabilità*, *Contratto e Impresa*, n. 1, 2018, p. 126 e ss.

E. BOSCOLO, *Associazioni ambientaliste e ambiente come equilibrio sistemico*, in *Urbanistica e appalti*, 1998, p.: 817 e ss.

S. J. BOSTYN. *Sub-setting and indication stacking in orphan drugs: a recipe for the future of exclusive rights*, in *Stockholm Intellectual Property Law Review*, 2022, p.: 26-43.

M. BOTTA, *Sanctioning unfair pricing under Art. 102 (a) TFEU: yes, we can!*, in *European Competition Journal*, 2021, p.: 156-187.

L. BREN, *Frances Oldham Kelsey: FDA medical reviewer leaves her mark on history*, in *FDA Consumer magazine*, March-April 2001.

D. BRINKLEY, *The wilderness warrior: Theodore Roosvelt and the crusade for America*, HarperCollins, 2009.

B. J. BROWN et al., *Global sustainability: Toward definition*, in *Environmental management*, 1987, p. 713 e ss.

G. BRUNDTLAND, *Our Common Future*, Oxford, 1987.

C. BRUNO, *L'accesso alla rete e alla tutela dei diritti fondamentali*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2010, p.: 643 e ss.

R. BUSSE, M. BLÜMEL, F. KNIEPS, T. BÄRNIGHAUSEN, *Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition*, in *The Lancet*, 2017, p. 882-897.

F. CAFAGGI, *Product safety, private standard-setting and information networks*, in F. CAFAGGI e H. MUIR WATT (a cura di), *The Regulatory Function of European Private Law*, Cheltenham, 2009.

C. CAMPIGLIO, *Valori fondamentali dell'ordinamento interno e scelte di cura transfrontaliere*, in *Rivista di Diritto Internazionale Privato e Processuale*, 2016, p.: 371 e ss.

F. CAPRA, *La scienza della vita. Le connessioni nascoste tra la natura e gli esseri viventi*, BUR, Milano, 2002.

M. CARDUCCI, *Cambiamento climatico (diritto costituzionale)*, in *Digesto delle discipline pubblicistiche*, 2021, p.: 51-74.

B. CARDUCCI AGOSTINI, *La riforma sanitaria americana: il difficile compromesso tra esigenze di universalità di cure, contenimento dei costi e mantenimento di un sistema sanitario di tipo privato*, in *Dir. fisc. ass.*, 2013, p.: 508 e ss.

F. CAROCCIA, *La responsabilità per la produzione di farmaci e dispositivi medici*, in G. ALPA (a cura di), *La responsabilità del produttore*, Milano, 2019, p.: 526.

D. CARPENTER, G. SIN, *Policy tragedy and the emergence of regulation: The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938*, in *Studies in American Political Development*, 2007, p.: 149-180.

M. A. CARRIER, C. J. MINNITI III, *The untold epipen story: How mylan hiked prices by blocking rivals*, in *Cornell Law Review Online*, 102, 2016, p.: 53 e ss.

G. CARRILLO, *Drug Transparency Laws Will Not Drive Pharmaceutical Prices Down and Will Only Stifle Innovation*, in *Annals Health L. Advance Directive*, 2015.

E. CAVASINO, G. TULUMELLO, *La salute come diritto: l'effettività della tutela fra potere di organizzazione e logica della concorrenza*, in *Giurisprudenza Italiana*, 2005.

D. CAVERS, *The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: its legislative history and its substantive provisions*, in *Law and Contemporary Problems*, 1939, p.: 2 e ss.

S. A. CHANNICK, *The Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003: Will it Be Good Medicine for U.S. Health Policy?*, in *Elder LJ*, 14, 2006, p.:237 e ss.

J. CHARAN, D. SAXENA, M. CHAUDHRI, S. DUTTA, R. J. KAUR, P. BHARDWAJ, *Opinion of primary care physicians regarding prescription of generic drugs: A Cross-sectional study*, in *J Family Med Prim Care*, 10(3), 2021, p.1390-1398.

L. CHASE, *The 20 Most Expansive Prescription Drugs in the U.S.A.*, in *GoodRx*, 2020.

C. CHASSE, *Caps on Capsules*, in *Food and Drug Law Journal*, Vol. 75, n. 2, 2020, p.: 280-310.

O. O. CHEREDNYCHENKO, *Regulatory Agencies and Private Damages in the EU: Bridging the Gap between Theory and Practice*, in *Yearbook of European Law*, 2021.

C. CHIARIELLO, *Ambiente (diritto all')*, in *Digesto delle Discipline Pubblicistiche-VII aggiornamento*, Vol. 1, p.: 18-47).

S. CICCARELLI, *Differenti concezioni di sviluppo sostenibile*, in *Filosofia e questioni pubbliche*, 2005, p.: 35-56.

A. CIONI, *L'influenza indiretta del diritto europeo: il caso dei danni cagionati dai prodotti pericolosi. Spunti per una riscoperta dell'articolo 2050 c.c.*, in *Rivista di Diritto Civile*, 2023, p.: 956 e ss.

G. COLANGELO, *Il Paradigma Aspen: dominanza di mercato, supremazia negoziale e pricing abusivo*, in *Responsabilita' Civile e Previdenza*, fasc.1, 2018.

M. COLANGELO, *Concorrenza e proprietà intellettuale nel settore farmaceutico in Europa dopo il caso AstraZeneca*, in *Giurisprudenza Commerciale*, 2013, p.: 585 e ss.

M. COLANGELO, *Farmaci, prezzi iniqui, concorrenza: il caso Aspen*, in *Mercato concorrenza e regole*, 2016, p.: 539-548.

M. COLANGELO, *Regulation, Innovation and Competition in Pharmaceutical Markets, A comparative Study*, Hart, Oxford, 2023.

M. CONTICELLI, *La legge di stabilità per il 2016 - La salute: misure per l'efficienza e la produttività*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2016, p.: 177 e ss.

G. COSMACINI, *L'arte lunga: storia della medicina dall'antichità a oggi*, Gius. Laterza & Figli S.p.a., Bari, 2014.

P. CORRIAS, *Il mercato come risorsa della persona vulnerabile*, in *Rivista di diritto civile*, 5/2022, p.: 968 e ss.

D. CROW, *US drugmaker raises price of vitamins by more than 800%*, in *Financial Times*, 10 December 2017.

B. J. CRUMP et al., *Transferring the costs of expensive treatments from secondary to primary care*, in *BMJ*, 1995, p.: 509 e ss.

I. CRUZ, *Sustainability Re-examined Through a Human Development Perspective*, in *Revista Internacional Sostenibilidad, Tecnologia y Humanismo*, 2007, p.: 133-152.

F. G. CUTTAIA, *Il Recupero Della Centralità Del Diritto Alla Salute: Prospettive Di Riforma Del Servizio Sanitario Nazionale*, Giappichelli, 2022.

A. DAEMMRICH, *Invisible monuments and the costs of pharmaceutical regulation: twenty-five years of drug lag debate*, in *Pharmacy in history*, 45(1), 2003, p.: 3-17.

J. DAVID, *The level-of-analysis problem in international relations*, in *World Politics*, 1961, p.: 77-92.

R. DEHOUSSE, *Comparing national and EC law: the problem of the level of analysis*, in *The American Journal of Comparative Law*, 1994, p.: 761-781.

P. C. DEMARTINO, M. D. MILJKOVIĆ, V. PRASAD, *Potential Cost Implications for All US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018*, in JAMA Intern. Med., 2021, p.: 162–167

A. DEN EXTER, *Fighting excessive pharmaceutical prices: evaluating the options*, in *European Journal of Health Law*, 28(1), 2020, p: 68-80.

R. C. DEVOL, A. BEDROUSSIAN e B. YEO, *The Global Biomedical Industry: Preserving U.S. Leadership*, Milken Institute, 2015.

G. DOLIN, *US Food and Drug Administration*, in *Pharmaceutical Public Policy*, 2016, p.: 121-138.

M. F. DRUMMOND, et al., *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*, in *International journal of technology assessment in health care*, 2007, p.: 36-42.

C. ECKFORD, *Pharma responds to proposed EU pharmaceutical legislation reform*, in *European Pharmaceutical Review*, 28 Aprile 2023.

S. K. EMOND, S. D. PEARSON, *Alternative Policiers for Pricing Novel Vaccines and Drug Therapies*, in *Institute for Clinical and Economic Review*, 2020.

S. EPSTEIN, *Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge*, vol. 7, University of California Press, Berkeley/Londra/Los Angeles, 1996

R. FELDMAN, *Regulatory Property: The New IP*, in *Columbia J Law Arts*, 2016, p.: 53-103.

L. J. FERMAGLICH, K. L. MILLER, *A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act*, in *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2023, p.: 163 e ss.

F. FERRARI, *La "guerra dei generici" e la competenza della Corte in relazione alle norme dell'Accordo TRIPs*, in *Rivista di Diritto Processuale*, 2008, p. 1739 e ss.

G. F. FERRARI, *Il diritto farmaceutico crocevia della giurisprudenza europe*a, in *Diritto pubblico comparato europeo*, 2004.

G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco: medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Cacucci Editore, Bari, 2015.

G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del Farmaco, medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Cacucci editore, Bari, 2° edizione, 2024.

A. FEUERSTEIN, *Acadia Pharma Raised the Price of Its Only Drug Twice But Quarterly Sales Still Disappoin*t, in *STATNEWS.COM*, 28 febbraio 2018.

R. I. FIELD, *Government as the crucible for free market health care: Regulation, reimbursement, and reform*, in *University of Pennsylvania Law Review*, 2011, 1669-1726.

H. FIRST, *Unfair drug process and Section 5*, in *CPI Antitrust Chronicles*, 2015.

H. FIRST, *Excessive drug pricing as an antitrust violation*, in *Antitrust Law Journal*, 2018, p.: 701 e ss.

E. FOX, *How pharma companies game the system to keep drugs expensive*, in *Harvard Business Review*, 2017, 6.

C. FRANCHINI, *Il controllo dei prezzi dei farmaci*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 1996, p. 215 e ss.

G. FRANKENBERG, *Critical comparisons: Re-thinking comparative law*, in *Harvard International Law Journal*, Vol. 26, 1985, p. 411-455.

L. FREGONESE et al., *Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe*, in *Drug Discov Today*, 2018, p.: 90-100.

A. FUSARO, *Effetto avverso del farmaco: obblighi informativi e responsabilit*à, in *La Nuova Giurisprudenza Civile Commentata*, 2021, p.: 1145 e ss.

M. GABAY, *The Orphan Drug Act: An Appropriate Approval Pathway for Treatments of Rare Diseases?*, in *Hospital Pharmacy*, 2019, p.: 283 e ss.

M. S. GAL, *Monopoly Pricing as an Antitrust Offense in the US and the EC: Two Systems of Belief about Monopoly?*, in *The Antitrust Bulletin*, *49*(1-2), 2004, p.: 343-384.

C. GALLI, *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in Rivista di diritto industriale, 1998, p.: 17 ss.

C. GALLI, *Il diritto della proprietà intellettuale di fronte alle sfide della pandemia*, in *Il Diritto Industriale*, 2021.

A. GAMBARO, *Danno ambientale e tutela degli interessi diffusi (una rivisitazione critica del tema delle class actions ed uno studio comparativo delle*

esperienze occidentali degli anni '90), in *Per una riforma della responsabilità civile per danno ambientale*, a cura di P. TRIMARCHI, Milano, 1994.

A. GAMBARO, R. SACCO, *Sistemi giuridici comparati*, Utet, Torino, 2018.

A. GAMBARO, *Interessi diffusi, interessi collettivi e gli incerti confini tra diritto pubblico e diritto privato*, in *Rivista Trimestrale di Diritto e Procedura Civile*, fasc. 3, p.: 779 e ss.

E. GIOVANNINI, *L'Utopia sostenibile*, Gius. Laterza & Figli, Bari-Roma, 2018.

J. GOLEC, J. A. VERNON, *Financial effects of pharmaceutical price regulation on R&D spending by EU versus US firms*, in *Pharmacoeconomics*, *28*, 2010, p.: 615-628.

A.L. GOODHART, *The Rule of Law and Absolute Sovereignty*, in *University of Pennsylvania Law Review*, 1958.

R. GOODLAND, *The concept of environmental sustainability*, in *Annual review of ecology and systematics*, 1995, p.: 1-24.

L. O. GOSTIN, *Public health law and ethics: a reader*, 2010, (Vol. 4). University of California Press.

G. GRASSO, *Il costituzionalismo della crisi, Uno studio sui limiti del potere e sulla sua legittimazione al tempo della globalizzazione*, Editoriale scientifica, 2012.

M. GRAZIADEI, *The functionalist heritage*, in *Comparative legal studies: Traditions and transitions*, Cambridge university press, Cambridge, 2003, p. 100-130.

M. GRAZIADEI, *Legal Transplants and the Frontiers of Legal Knowledge*, in *Theoretical Inquiries in Law*, 2009, p.: 693.

M. GRAZIADEI, *Comparative law as the study of transplants and receptions*, in *The Oxford handbook of comparative law*, 2006, p.: 442-461.

M. GRAZIADEI, *Conclusioni. Diritto privato e diritto pubblico: una profonda trasformazione di senso*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 353 ss.

J. A. GREENE, S.H. PODOLSKY. *Reform, regulation, and pharmaceuticals--the Kefauver-Harris Amendments at 50*, in *N Engl J Med*., 367(16), 2012, p.:1481-1483.

G. GUERRA, *Responsabilità per danno da farmaco e da vaccino: un rapporto genere a specie?*, in *Danno e Responsabilità*, 2010, p.: 999 e ss.

G. GUERRA, *Recenti chiarimenti sulla prescrizione di farmaci biotecnologici: ruolo e responsabilità del medico in prospettiva comparatistica,* in *Responsabilità Civile e Previdenza*, 2018.

E. HAFFNER, J. TORRENT-FARNELL, P. D. MAHER, *Does orphan drug legislation really answer the needs of patients?*, in *The lancet*, 371, p.: 2041-2044.

J. H. HARVEY, *Pure food: securing the Federal Food and Drugs Act of 1906*, Vol. 1004, Princeton University Press, 2014.

N. HAWKES, D. COHEN, *What makes an orphan drug?*, in *BMJ*, 2010.

D. J. HEMEL, L. LARRIMORE OUELETTE, *Valuing Medical Innovation,* in *Stanford Law Review*, Vol. 75, 2023, p.: 520 e ss.

M. HERDER, *Orphan drug incentives in the pharmacogenomic context: policy responses in the USA and Canada*, in *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 3 (1) 2016, p.: 158–166.

M. J. HORWITZ, *History of the Public/Private Distinction*, in *U. Pa. L. Rev*., 1982, p.: 1423 e ss.

H. HOVENKAMP, *Federal Antitrust Policy: The Law of Competition and Its Practice,* West Academic Publishing, sesta edizione, 2020.

D. H. HOWARD et al., *Pricing in the Market for Anticancer Drugs*, in *Journal of Economic Perspectives*, Vol. 29, n. 1, 2015, p.: 139-162

J. HUSA, *Legal families*, in *Elgar Encyclopedia of Comparative Law*, 2006, p. 382 e ss.

J. HUSA, *Methodology of comparative law today: from paradoxes to flexibility?*, in *Revue internationale de droit compare*, 2006, p.: 1095-1117.

J. HUSA, *Comparative law, legal linguistics and methodology of legal doctrine*, in *Methodologies of legal research: which kind of nethod for what kind of discipline?*, Hart publishing, 2011, p.: 209-228.

J. HUSA, *Interdisciplinary Comparative Law-Between Scylla and Charybdis*, in *Journal of Comparative Law*, 2014, p.: 28 e ss.

D. A. HYMAN, M. HALL, *Two cheers for employment-based health insurance*, in *Yale journal of health policy, law, and ethics*, 2001, p.: 23-57.

Y. JABAREEN, *A new conceptual framework for sustainable development*, in *Environment, development and sustainability*, 2008, p. 179-192.

V. JACINTO, *La prescrizione del risarcimento per i danni da somministrazione di talidomide (ovvero della "probatio diabolica")*, in *Danno e Responsabilità*, 2024, p.: 469 e ss.

K. JAYASUNDARA et al., *Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs*, in *Orphanet journal of rare diseases*, 2019, p: 1-10.

C. Y. JOHNSON, *High Prices Make Once-Neglected 'Orphan' Drugs a Booming Business*, in *Washington Post* (4 Agosto 2016).

D. W. JORDAN, D. BOUCHER, *US healthcare international comparisons: what are we comparing?*, in *International Journal of Healthcare Policy*, 2019, p.: 89-107.

S. Y. KANG, M. J. DISTEFANO, M. P. SOCAL, G. F. ANDERSON, *Using External Reference Pricing In Medicare Part D To Reduce Drug Price Differentials With Other Countries*, in *Health Affairs*, 2019, p.: 804-811.

H. KANTARJIAN, S. V. RAJKUMAR, *Why Are Cancer Drugs So Expensive in the United States, and What Are the Solutions?*, in *Mayo Clinic Proceedings*, 2015, p.: 500 e ss.

A. F. KANTOR, *Upton Sinclair and the Pure Food and Drugs Act of 1906. I aimed at the public's heart and by accident I hit it in the stomach*, in *American Journal of Public Health*, 1976, p.: 1202-1205.

K. KEISLER-STARKEY et al., *Health insurance coverage in the United States: 2019*, in *Washington, DC: US Census Bureau*, 2020.

D. KENNEDY, *New approaches to comparative law: comparativism and international governance*, in *Utah Law Review*, 1997, p.: 545 e ss.

C. V. KIDD, *The Evolution of sustainability*, in *Journal of agricultural and environmental ethics*, 1992, pag. 1-26.

C. KOENIG, L. GHAZARIAN, *The Scope of Global Marketing Authorisations within the EU Legal Framework of Regulatory Data Protection for Reference Medicinal Products*, in *Zeitschrift für Stoffrecht*, 2013, p.:173-180.

N. KOUNANG, *Why Pharmaceuticals Are Cheaper Abroad*, CNN (Sept. 28, 2015).

W. E. KOVACIC, M. WINERMAN, *Competition Policy and the Application of Section 5 of the Federal Trade Commission Act*, in *Antitrust Law Journal*, 2010, p.: 929-950.

W. E. KOVACIC, *The Chicago obsession in the interpretation of US antitrust history*, in *The University of Chicago Law Review*, 2020. p.: 459-494.

C. L. KOZDREY, *Robbing the Cradle: The Implications of Depleting Financial Incentives for Orphan Drug Manufacturers and Imposing Stricter Research Guidelines for Rare Pediatric Diseases*, in *California Western Law Review*, 2019 Vol. 55, No. 2, p. 387 e ss.

A. J. KRASZEWSKI, *"... No, the Other Common Law": Antitrust as Equity Jurisprudence*, in *George Mason Law Review*, *29*, 1149.

A. S. KRULWICH, *Statutory Reversal of Roche v. Bolar: What You See Is Only the Beginning of What You Get*, in *Food, Drug, Cosmetic Law Journal*, 1985, p.: 519 e ss.

M. K. KYLE e F.S. MORTON, *Markets for pharmaceutical products*, in *Handbook of health economics*, Vol. 2., Elsevier (Oxford), 2011, p.: 763-823.

M. K. KYLE, *Competition Law, Intellectual Property and the Pharmaceutical Sector*, in *Antitrust Law Journal*, Vol. 81, n. 1, 2016, p.: 1-36.

M. LAMBERT, *"Right To Try" Laws: Does The Legislature Need To 'Try Harder'?*, in *Government Law Review*, 2016, 1(10).

M. A. LEMLEY, D. L. BURK, *Policy levers in patent law*, in *Virginia Law Review*, 2003, p.: 1575.

R. H. LANDE, *Wealth transfers as the original and primary concern of antitrust: The efficiency interpretation challenged*, in *Competition Law*, 2017, p.: 45-129.

E.M. LANZA, P.R. SFASCIOTTI, *National and international developments: excessive price abuses. The Italian Aspen case*, in G. DE STEFANO, P. IBANEZ COLOMO (a cura di), *Journal of European Competition law and practice*, Oxford, 2018, vol. 9, VI, pp. 382-388.

M. LAW, G. D. LIBECAP, *The determinants of progressive Era reform. The pure food and drugs act of 1906*, in *Corruption and reform: Lessons from America's economic history*, University of Chicago Press, 2006, p.: 319-342.

E. M. LINSCHEID, *Living to Fish, Fishing to Live: The Fishery Conservation and Management Act and Its Implications for Fishing-Dependent Communities*, in *University of San Francisco Law Review*, 2001.

M. S. LIPSKY, L. K. SHARP, *From idea to market: the drug approval process*, in *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2001, p. 362-367.

S. LIPSKI, *Excessive Pricing and Pharmaceuticals: Why the Federal Patent Act Does Not Preempt State Regulation of Pharmaceutical Prices*, in *University of Toledo Law Review*, 2008, p.: 913.

J. A. LITTLE JR, *Taking from trailblazers: Learning from those who have gone before when approving biosimilars*, in *Giorgia Law Review*, 2009, p.: 1097 e ss.

D. LOUGHNOT, *Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics: A Flood of Orphan Drugs and Abuses*, in *American Journal of Law and Medicine*, 2005, p.: 365 e ss.

W. LUCY, A. WILLIAMS, *Public and Private: Neither Deep nor Meaningful?*, in K. BARKER, D. JENSEN (a cura di*), Private Law: Key Encounters with Public Law*, Cambridge, UK, 2013, p.:45 ss.

P. MACCHIA, *Bismarck e Beveridge in Italia: rottura o eredità di una "patologia" irreversibile? Le situazioni di emergenza tra principio di uguaglianza e "frontiere interne"*, in *Federalismi*.it, 2021, p.: 263 e ss.

T. MAEDER, *The Orphan Drug Backlash*, in *Scientific American*, *288*(5), p.: 80–87.

A. MAGNI, *I c.d. "Diritti della Personalità", il Diritto alla Salute e le c.d. "malattie rare" nell'ordinamento Italo-Europeo*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, fasc.4, 2016, pag. 1152.

A. MAGNI, *Il Diritto alla Salute e la creazione di sottogruppi: riproposizione di principi attivi già approvati e autorizzati nell'ambito della terapia delle c.d. "malattie rare"*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, fasc.1, 2019, pag. 305.

M. I. MANLEY, M. GEORGIU, *Pricing, reimbursement, and health technology appraisals (market access)*, in *Navigating European pharmaceutical law*, a cura di M. I. MANLEY e M. VICKERS, Oxford University Press, Oxford, 2015, p.: 111 e ss.

P. MARCHETTI, *Commento all'art. 1 legge invenzioni*, in AA.VV. *Revisione della legislazione nazionale in materia di brevetti per invenzioni industriali in applicazione della delega di cui alla legge 26 maggio 1978 n. 260. Commentario*, in *Nuove leggi civili*, 1981.

J. W. MARKHAM JR, *Sailing A Sea Of Doubt: A Critique Of The Rule Of Reason In U.S. Antitrust Law*, in *Fordham Journal of Corporate & Financial Law*, 2012, p.: 591 e ss.

J. MARINO IV, *Keeping More than One Fish in the Sea: Why the Magnuson-Stevens Act Should Be Reauthorized*, in *University of Massachusetts Law Review*, 2017, p.: 5 e ss.

B. MARQUARDT, *Historia de la sostenibilidad. Un concepto medioambiental en la historia de Europa central*, in *Historia crítica*, 2006, p.:172-197.

F. MASSIMINO, *Brevetto per invenzione industriale*, in *Digesto*, IV Edizione, Discipline Privatistiche – Sezione Commerciale, Aggiornamento, Torino, 2000, p.: 155 e ss.

F. MASSIMINO, *I farmaci generici fra concorrenza e tutela brevettuale*, in *Il Diritto Industriale*, 2009, p. 405 e ss.

F. MASSIMINO, *La concessione del certificato di protezione supplementare: per la Corte di Giustizia ne bis in idem*, in *Il Diritto Industriale*, 2015, p.: 321 e ss.

F. MASSIMINO, *Vaccini, brevetti e Big Pharma tra profitto, sostenibilità e diritto alla salute*, in *Il Diritto Industriale*, 2021, p.: 232 e ss.

F. MASSIMINO, O. D'OVIDIO, *Terapie avanzate e proprietà intellettuale*, in *Il Diritto Industriale*, 2023, p. 244 e ss.

C. MCCABE, K. CLAXTON, TSUCHIYA A., *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?*, in *BMJ*, 2005, p.:1016 e ss

K. L. MCKINNEY, *Turning Orphans for a Profit: The Orphan Drug Act Is Due for an Overhaul*, in *Hofstra Law Review*, 2021, Vol. 49: Iss. 2, Article 8.

D. MCNEILL, *The concept of sustainable development*, in *Development Studies and Political Ecology in a North South Perspective* 5, 2004, p.: 26-46.

M. J. MEHLMAN, K. A. VISOCAN, *Medicare and Medicaid: are they just health care systems?*, in *Houston law Review*, 1992, p.:835-865.

E. MENGA, *Responsabilità da farmaco difettoso: il delicato equilibrio tra tutela della salute e la salvaguardia delle esigenze della produzione*, in *Danno e responsabilità*, 2016, p.: 41 e ss.

L. MENGONI, *Persona e iniziativa economica privata nella costituzione*, in C. CASTRONOVO, A. ALBANESE, A. NICOLUSSI (a cura di), Scritti I, *Metodo e teoria giuridica*, Milano 2011, p. 99 e ss.

S. MENTO, *I sistemi sanitari nazionali e il principio di libera circolazione dei servizi nella Comunità europea*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2006, p.: 1309 e ss.

R. MICHAELS, *The Functional Method of Comparative Law*, in *The Oxford Handbook of Comparative Law*, Mathias Reimann & Reinhard Zimmermann eds., 2007.

K. MIKAMI, *Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy*, in *Social History of Medicine*, Volume 32 (3), 2019, p.: 609–630.

P. MINGHETTI, V. ZACCARA e L. ESPOSITO, *Limiti e responsabilità del farmacista nella sostituzione dei medicinali*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale (e del Diritto in campo sanitario)*, 2016, p.: 703 e ss.

H. MISCHE, *The EU Aspen decision: the European Commissions first excessive pricing decision in the pharmaceutical market*, in *EU Competition Law and Pharmaceuticals*, Edward Elgar Publishing, 2022, p.: 149-171.

E. R. MOFFIT, *The Economic and Ethical Dimensions of Health Policy*, in *Journal of Contemporary Health Law & Policy*, 2001, p.: 663 e ss.

E. MONTELIONE, *Farmaci e persona nel diritto privato*, Morlacchi Editore, Perugia, 2008.

R. MONTINARO, *Responsabilità del produttore di farmaci, art. 2050 c.c. e gestione precauzionale del rischio*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2019, p.: 1587 ss.

M. MOURTZOU, *Health Informatics Applications and Tourism: Personalized Information for Patients with Rare Diseases*, in *International Journal of Caring Sciences*, 2022, p.: 151-157.

E. MOSSIALOS, et al., *Health systems governance in Europe: the role of European Union law and policy*, Cambridge University press, 2010.

G. NAPOLITANO, *Pubblico e privato nella 'reinvenzione del governo': un'indagine comparata*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto*

privato, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 243 e ss.

S. NGUENGANG WAKAP, D. M. LAMBERT, A. OLRY, et al., *Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database*, in *European Journal of Human Genetics* 2020, p.:165–173.

L. NOCERA, *Responsabilità per danno da farmaco tra gestione del rischio e ruolo delle informazioni*, in *Danno e Responsabilità*, 2022, p.: 680 e ss.

C. NOVAS, *Orphan drugs, patient activism and contemporary healthcare*, in *Quaderni. Communication, technologies, pouvoir*, 2009, p.: 13-23.

D. J. O'CONNOR, *Orphan drug designation – Europe, the USA and Japan*, in *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2013, p.: 255–259.

O. ODUDU, *The Public/Private Distinction in EU Internal Market Law*, in *Revue trimestrielle de droit europeen*, 2010, p.:826 e ss.

D. A. OLLENDORF, P. G. SYNNOTT, P. J. NEUMANN, *External Reference Pricing: The Drug-Pricing Reform America Needs?*, in *Commonwealth Fund*, 2021.

OMERO, *Iliade*, libro I, vv. 50 e ss., traduzione italiana con testo a fronte di R. CALZECCHI ONESTI, Einaudi, Torino, 1972.

J. ONAKPOYA, E. A. SPENCER, M. J. THOMPSON, C. J. HENEGHAN, *Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review*, in *BMJ open*, 5(6), 2015.

P.H. O'NEILL JR., *Unavoidably Unsafe Products and the Design Defect Theory: An Analysis of Applying Comment K to Strict Liability and Negligence Claims*, in *William Mitchell Law Review*, 1989, p: 1049 ss.

M. PADOVAN, *Il φαρμακος considerazioni su un istituto panellenico*, in Atene e Oltre, saggi sul diritto dei greci, a cura di C. PELLOSO, Jovene editore, Napoli, 2016, pag. 643.

F. PANUCCIO DATTOLA, *Le categorie deboli nella normativa comunitaria*, in *Studi in onore di Giovanni Giacobbe*, Tomo I, Giuffré Editore, 2010, p. 416.

V. PARIS, L. SLAWOMIRSKI, A. COLBERT, N. DELAUNAY, J. ODERKIRK, *Innovation, access and value in pharmaceuticals*, in *New Health Technologies—Managing Access, Value and Sustainability;* OECD Publishing: Paris, France, 2017, p.: 81-116.

A. PARZIALE, *Il futuro dei farmaci orfani tra promozione della ricerca per la cura di malattie rare e i rischi di prezzi eccessivi: il ruolo del diritto della concorrenza*, in *Contratto e Impresa*, 2016, p. 1245 e ss.

A. PARZIALE, *Responsabilità civile da usi off-label di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA*, in *Danno e Responsabilità*, 2023, p.: 273 e ss.

A. S. PASHA, *Generic substitution laws and combination products*, in *Food & Drug Law Journal*, 2023, p.: 215 e ss.

S. PELTZMAN, *An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments*, in *Journal of Political Economy* Volume 81, Number 5 Sep. - Oct., 1973.

R. PERDOLESI, M. GRANIERI, *Alcune considerazioni sui rapporti tra proprietà intellettuale e concorrenza nel settore farmaceutico*, *in Il Diritto Industriale*, 2002, p.: 379 e ss.

R. PEERENBOOM, *Toward a methodology for successful legal transplants*, in *The Chinese Journal of Comparative Law*, 2013, p.: 4-20.

P. A. PERINETTO, F. MASSIMINO, *Attività del regolatore e diritto antitrust: nuove frontiere di una interrelazione antica - il caso del settore farmaceutico*, in *Rivista di Diritto Industriale*, 2020, p.: 51 e ss.

G. PERLINGIERI, *Ragionevolezza e bilanciamento nell'interpretazione recente della Corte Costituzionale*, in *Rivista di Diritto Civile*, n. 3, 1 maggio 2018, p.: 716 e ss.

C. PERSON, *Down to business: multinationalism, the environment and development*, World Resource Institute, Washington, 1985.

F. PIAIA, *Responsabilità del produttore di farmaci e dovere di informativa, tra "tutela consumeristica" e art. 2050 c.c*., in *Danno e Responsabilità*, 2021, p.: 714 e ss.

C. A. PIRIA, *Il "dossier" del medicinale tra diritto amministrativo e diritto industriale*, in *Il Diritto Industriale*, 2012, p.: 413 e ss.

C. A. PIRIA, *L'Agenzia italiana del farmaco è contraente debole?*, in *I Contratti* 5/2022, p.: 591 e ss.

L. PIZZETTI, A*busi di sfruttamento con imposizione di prezzi iniqui nel mercato farmaceutico*, in *Concorrenza e Mercato*, 2021, p. 127 e ss.

G. PONZANELLI, *Armonizzazione del diritto v. protezione del consumatore: il caso della responsabilità del produttore*, in *Danno e Responsabilità*, 2002, p.:725 e ss.

R. A. POSNER, *The federal trade commission*, in *The University of Chicago Law Review*, 1969, p.:47-89.

B. POZZO, *Strumenti privatistici a tutela dell'ambiente*, in *Digesto, Discipline Privatistiche, Sezione civile-II Aggiornamento*, 2003, p: 93-125.

B. POZZO, *La tutela dell'ambiente tra strumenti di diritto privato e strumenti di diritto pubblico: le grandi epoche del diritto dell'ambiente*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 292 e ss.

B. POZZO, *Sustainable development*, in *Environmental Sustainability in the European Union: Socio-Legal Perspectives*, a cura di S. BALDIN e S. DE VIDO, EUT Edizioni Università di Trieste, Trieste, 2020, p. 11-35.

G.P. PROVOST, *"Homeless" or "Orphan" Drugs*, in *American Journal of Hospital Pharmacy*, Volume 25 (11), 1 novembre 1968, p.: 609 e ss.

G. A. PULSINELLI, *The Orphan Drug Act: What's Right With It*, in Santa Clara Computer & High Tech Law Journal, 1999, p.: 332-36.

K. QUEENAN, et al., *Roadmap to a One Health agenda 2030*, in *CABI Reviews*, 2017, p.: 1-17.

E. RANIERI, *Prodotto difettoso*, in *Digesto delle discipline privatistiche*, 2016.

L. RAW, *Are We Adopting the Orphans, or Creating Them: Medical Ethics and Legal Jurisprudential Guidance for Proposed Changes to the Orphan Drug Act, Wash. U. Jurisprudence Rev.*, 2016, p.: 295 e ss.

C. REICH, *The New Property*, in *The Yale Law Journal*, 1964, p.: 733 e ss.

M. RENNA, *Attività di impresa, sostenibilità ambientale e bilanciamento tra diritto alla salute e iniziativa economica provata*, in *Contratto e impresa*, 2/2022, p.: 537 e ss.

M. RHEINSTEIN, *Teaching comparative law*, in *University of Chicago Law Review*, 1937, p.: 615 e ss.

K. J. RICE, *The thalidomide tragedy and the United States*, in *Tenor of Our Times*, 2019, p.: 10.

D. M. RICHARDSON, *The orphan drug tax credit: an inadequate response to an ill-defined problem*, in *Am.J. Tax Pol'y*, 1987, p.: 135 e ss.

T. G. RHEE, *Policymaking for Orphan Drugs and Its Challenges*, in *American Medical Association Journal of Ethics*, 2015, p.: 776-779.

G. RIST, *Lo Sviluppo*, Bollati Boringhieri, Torino, 1997.

R. ROGOSKI, *The orphan drug act and the myth of the exclusivity incentive*, in *Columbia Science & Technology Law Review* 7, 2006, p.: 1 e ss.

J. ROSEN, *William Howard Taft: The American Presidents Series: The 27th President, 1909-1913*. Times Books, 2018.

V. ROY, P. RANA, *Prescribing generics: All in a name*, in *Indian J Med Res*, 147(5), 2018, p. 442-444.

L. SACCO, *Il pharmakos nelle fonti antiche e nella Storia delle religioni. Alcune valutazioni critiche*, in *Mythos. Rivista di Storia delle Religioni*, 2018, p.: 103-115.

R. SACCO, *Legal formants: a dynamic approach to comparative law (Installment I of II)*, in *The American Journal of Comparative Law*, p.:1-34.

R. SACCO, *Legal formants: a dynamic approach to comparative law (installment II of II)*, in *The American Journal of Comparative Law*, p.: 343-401.

R. SACCO, *Il declino della distinzione e la visione dell'antropologo*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p. 187 e ss.

I. SACHS, *Social sustainability and whole development: exploring the dimension of Sustainabile Development*, in *Sustainability and the Social Sciences*, a cura di E. BECKER e T. JAHN, Unesco & Isoe, New York, p.: 25-36.

E. SAGONOWSKY, *The 20 Most Expensive Pharmacy Drugs in the US. in 2020, from Fallen Blockbusters to New Orphan Meds*, in *Fierce Pharma*, 2020.

K. SAKUSHIMA, H. TAKEDA, Y. AOI, *Orphan drug designation and development in Japan: 25 years of experience and assessment*. In *Nat Rev Drug Discov*, 2021, p.: 893-894.

V. SALVATORE, *Le agenzie europee. Un nuovo strumento di governance per l'Unione*, in AA.VV. *L'Unione europea e la società europea. Contributo del Polo Interregionale di Eccellenza Jean Monnet di Pavia al Rapporto Gonzàlez*, Pavia, 2010, p.: 45 e ss.

V. SALVATORE, *Le Agenzie tra Unione Europea e Stati membri. Oltre la sussidiarietà*, in V. SALVATORE (a cura di) *Le Agenzie dell'Unione europea, Profili istituzionali e tendenze evolutive*, Jean Monnet Centre of Pavia, Pavia, 2011.

N. SAMPAT, K. C. SHADLEN, *Secondary pharmaceutical patenting: A global perspective*, in *Research Policy*, 2017, 46(3), p. 693-707.

K. SARNOLA, K. HEINI and H. KOSKINEN, *Medicine shortages: Product life cycle phases and characteristics of medicines in short supply—A register study*, in *Frontiers in Pharmacology*, 2022.

L. SAVOJA, *Turismo sostenibile e stakeholder model*, in *Notizie di POLITEIA*, 2007, p. 344-356.

V. SCALISI, *Ermeneutica dei Diritti Fondamentali e Principio ‹‹Personalista›› in Italia e nell'Unione Europea*, in *Studi in onore di Giovanni Giacobbe*, Tomo I, Giuffré Editore, 2010, p. 263.

V. SCALISI, *Ermeneutica della dignità*, Giuffré, Milano 2018.

F. W. SCHARPF, *The European social model*, in *Journal of Common Market Studies*, 2002, 40 (4), p. 645-670.

C. SCHEY, T. MILANOVA, A. HUTCHINGS, *Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020*, in *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011.

D. L. SCOTT et al., *Orphan drug programs/policies in Australia, japan and Canada*, in *Drug Information Journal*, 2001, p.: 1-16.

M. SCUFFI, *I certificati complementari di protezione: l'evoluzione della giurisprudenza sui termini di prolungamento brevettuale e l'ambito di protezione*, in *Rivista di Diritto Industriale*, 2015, p.: 5 e ss.

E. SEOANE-VAZQUEZ, R. RODRIGUEZ-MONGUIO, S.L. SZEINBACH, J. VISARIA, *Incentives for orphan drug research and development in the United States*, in *Orphanet journal of rare diseases*, *3*, p.: 1-7.

G. SENA, *Privative Industriali*, in *Enciclopedia del diritto*, Vol. XXXV, Milano, 1972, p. 595.

G. SENA, *Brevetto per invenzioni industriali*, in *Dig. Disc. Pubbl.*, Torino, UTET, 1987.

M. SERIO, *La distinzione tra diritto privato e diritto pubblico nel* common law *inglese*, in *Il declino della distinzione tra diritto pubblico e diritto privato*, a cura di G. N. BENACCHIO e M. GRAZIADEI, Editoriale scientifica, Napoli, 2016, p.: 79 e ss.

R. R. SHAH, *Thalidomide, drug safety and early drug regulation in the UK*, in *Adverse drug reactions and toxicological reviews*, 2001, p.: 199-255.

T. P. SHEEHAN, *A Safe Harbor for Drugs Made Offshore: The Federal Circuit Renders the Bolar Amendment Available in 337 Actions in Amgen v. US International Trade Commission*, in *Albany Law Review*, 2009, p.: 329 e ss.

J. SHERIDAN, *Billion Dollar Orphans: Tension Between the Legal Intent and Social Purpose of the Orphan Drug Act*, in *Texas A&M Law Review*, 2019, p. 731 e ss.

M. SHIRAGAMI, K. NAKAI, *Development of orphan drugs in Japan: effects of a support system for development of orphan drugs in Japan*, in *Drug information journal*, 2000, p.: 829-837.

S. K. SIKDAR, *Sustainable development and sustainability metrics*, in *AIChE journal*, 2003, p.: 1928-1932.

M. SIEMS, *Comparative Law*, Cambridge University Press, Cambridge, 2022.

S. A. SINGHAM, *Competition Policy and the Stimulation of Innovation: TRIPS and the Interface Between Competition and Patent Protection in the Pharmaceutical Industry*, in *Brooklyn Journal of International Law*, 2000, p.: 363 e ss.

B. A. SMITH, *Unsolved Mystery (Diagnosis): Treating Rare Diseases as a Public Health Crisis*, *University of Illinois Law Review*, 2021, p.: 309 e ss.

G. P. SMITH, II, *Re-Negotiating a Theory of Social Contract for Universal Health Care in America or, Securing the Regulatory State?*, in *Catholic University Law Review*, 2014.

S. H. D. SMITH, *Orphan Drug Development: Incentives Under the Orphan Drug Act*, Trinity College, Hartford, 2015.

V. G. SILVESTRI, *Tutela nazionale ed europea dei diritti civili e dei diritti sociali*, in C. SALVI (a cura di), *Diritto civile e diritti costituzionali europei ed italiani*, Torino 2012.

S. SIMOENS et al., *Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum*, in *Applied health economics and health policy*, 2013, p.: 1-3

M. STEFANO, *Informazioni sui farmaci e tutela del paziente nel c.c. "decreto liberalizzazioni"*, in *Il Diritto Industriale*, 2012, p. 263 e ss.

D. STERN, F. PIETRULLA, A. HERR, A. S. KESSELHEIM & A. SARPATWARI, *The impact of price regulation on the availability of new drugs in Germany*, in *Health Affairs*, (2019), 38(7), p. 1182-1187.

C. D. STONE, *Corporate vices and corporate virtues: Do public/private distinctions matter*, in *U. Pa. L. Rev.*, 1981, p.: 1441 e ss.

M. TALIANGIS, G. BAYNAM, *Consideration of a Legislative Framework to Support the Diagnostic Odyssey Commonly Encountered in the Instance of Rare Disease*, in *Journal of Law and Medicine*, 2020, p.: 634-644

A. D. TARLOCK, *Environmental Law: Then and Now*, in *Washington University Journal of Law & Policy*, 2010.

M. TAVANTI, *Sustainability Ethics: Common Good Values for a Better World*, in Ethics International Press, 2023.

A. TEFFERI et al., *In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs*, in *Mayo Clinic Proceedings*, 2015, p.: 996-1000.

P. TEMIN, *The origin of compulsory drug prescriptions*, in *The Journal of Law and Economics*, 1979, p. 91-105.

E. TIEZZI, N. MARCHETTINI, *Che cos'è lo sviluppo sostenibile? Le basi scientifiche della sostenibilità e i guasti del pensiero unico*, Donzelli Editore, Roma, 1999.

D. A. TOBBELL, *Pills, Power, and Policy: The Struggle for Drug Reform in Cold War America and its Consequences*, University of California Press, Berkeley & Los Angeles, 2011.

S. TOPHER, M. CALSYN, e T. HUELSKOETTER, *Enough is enough: the time has come to address sky-high drug prices*, in *Center for American Progress*, 2015.

G. TRAVERSA, *Spesa farmaceutica e farmaci davvero innovativi*, in *Ricerca & Pratica*, *30*(4), 2014, p.: 156-157.

S. J. TRIBBLE, S. LUPKIN, *Drugs for Rare Diseases Have Become Uncommonly Rich Monopolies*, in NPR, 2017.

R. TRILOKEKAR, *Recapturing the Orphan Drug Act: An Analysis of Proposals*, in *BYU J. Pub. L., 37*, 2023, p.: 165 e ss.

F. TRINCIA, *La tutela del diritto alla salute secondo la direttiva 2011/24/UE*, in *Lavoro Diritti Europa*, 2018.

L. TSOULAKIS, *What kind of Europe*, Oxford University press, Oxford, 2003.

D. F. TURNER, *The Scope of Antitrust and Other Economic Regulatory Policies*, in *Harvard Law Review*, 1969.

M. TUSHNET, *The Possibilities of Comparative Constitutional Law*, in *The Yale Law Journal*, 1999, p.: 1226 e ss.

L. VALERA, *La sostenibilità: un concetto da chiarire*, in *Economia & Diritto Agroalimentare*, 2012, p. 39-53.

C. G. VALENZA, *Concorrenza, regolazione e giustizia del contratto*, in *Contratto e Impresa*, 3/2024, p.: 708 e ss.

N. VARGESSON, *Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms*, in *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2015, p.:140–156.

M. VENTURIELLO, *Brevetto per invenzioni industriali (II agg.)*, in *Dig. Disc. Pubbl.*, Torino, UTET, 2009.

B. VLADECK, *Editorial, Universal Health Insurance in the United States: Reflections on the Past, the Present, and the Future*, in *American journal of public health*, 2003, p.: 16-19.

R. VOGEL, *Pharmaceutical economics and public policy*, CRC Press, Boca Raton, 2018.

A. T. VON MEHREN, *An Academic Tradition for Comparative Law?*, in *The American Journal of Comparative Law*, 1971, p.: 624-632.

C. K. WARSH, *Frances Oldham Kelsey, the FDA, and the Battle Against Thalidomide*, Oxford University Press, New York, 2024.

H. A. WAXMAN, *The Waxman Report: How Congress Really Works*, New York, Twelve, 2009.

E. K. WHITE, *Killing U.S. Slowly*, in *Food and Drug Law Journal*, Vol. 72, n. 1, 2017, p.: 189-224.

C.A. WHYTOCK, *Legal origins, functionalism, and the future of comparative law*, in *BYU Law Review*, 2009, p. 1879 e ss.

L. WILKEN, S. STELZ, A. AGAC, G. SUTTER, C.K. PRAJEETH, G.F. RIMMELZWAAN, *Recombinant Modified Vaccinia Virus Ankara Expressing a Glycosylation Mutant of Dengue Virus NS1 Induces Specific Antibody and T-Cell Responses in Mice*, in *Vaccines* (Basel), 2023, p.:714 e ss.

J. N. WINTERS, *Do Constitutional Threads Bind the Health Systems of the World?*, in *Law School Student Scholarship*, 2013.

J. WITKOWSKA, *Corporate social responsibility (CSR) of innovative pharmaceutical corporations. The case of BIOGEN*, *Comparative Economic Research. Central and Eastern Europe*, 21(3), 2018, p.:45-62.

J. WOUTERS, P. G. KANAVOS, M. MCKEE, *Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes, and spending*, in *The Milbank Quarterly*, 95(3), 2017, p. 554-601.

K. E. YOUNG et al., *A comparative study of orphan drug prices in Europe*, in *Journal of Market Access & Health Policy*, 2017.

P. ZELEWSKI et al., *Comparison of US and EU Prices for Orphan Drugs in the Perspective of the Considered US Orphan Drugs Act Modifications and Discussed Price-Regulation Mechanisms Adjustments in US and European Union*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022.

Z. ZEMŁA-PACUD, *A shifting paradigm of regulatory data transparency in Europe: How to reconcile the irreconcilable*, in *Improving Intellectual Property* 2023, p.: 330-339.

L. ZHANG, J. WANG, *Incentives to promote the US pharmaceutical innovation: empirical research based on the case of Epogen*, in *Drug development and industrial pharmacy*, *47*(5), 2021, p.: 820-824.

A. ZOPPINI, *Autonomia contrattuale, regolazione del mercato, diritto della concorrenza*, in *Contratto e antitrust*, a cura di OLIVIERI e ZOPPINI, Roma Bari, 2008.

E. ZUDDAS, *Prime riflessioni sulla proposta di riforma della legislazione farmaceutica dell'Unione europea e il tema dei farmaci orfani*, in *Corti supreme e salute*, 2023.

S. ZULLO, *Lo spazio sociale della vulnerabilità tra pretese di giustizia e pretese di diritti. Alcune considerazioni critiche,* in *Politica del Diritto*, 2016, p. 475 ss.

K. ZWEIGERT & H. KÖTZ, *Introduction to Comparative Law*, Oxford University Press, 1998.

ULTERIORE DOCUMENTAZIONE A SUPPORTO (IN ORDINE DI APPARIZIONE):

VII Rapporto Annuale Ossfor, *Malattie rare e farmaci orfani, verso una nuova governance*, 2022.

Commissione europea, *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European economic and social Committee and the Committee of the region on Rare Diseases: Europe's challenges*, 11 novembre 2008, COM(2008) 679 final (disponibile *online* al seguente indirizzo https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf).

EMA, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, 22 agosto 2024, EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1 (disponibile *online* al seguente indirizzo: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use).

G. BRUNDTLAND, *Our Common Future*, Oxford, 1987, disponibile *online* al seguente indirizzo: our_common_futurebrundtlandreport1987.pdf.

Parlamento europeo, *Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases*, 26 giugno 2023 (disponibile *online* al seguente indirizzo: Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases).

Comunicazione della Commissione europea al Parlamento europeo al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni sulla strategia farmaceutica per l'Europa, 25 novembre 2020, COM(2020) 761 final (disponibile *online* al seguente indirizzo: eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761).

FDA, *Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products, Guidance for Industry*, ottobre 2023 (disponibile *online* al seguente link: https://www.fda.gov/media/152544/download).

FDA, *Small Business Assistance: Frequently Asked Questions for New Drug Product Exclusivity*, 2 novembre 2016 **(**disponibile *online* all'indirizzo: https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/small-business-assistance-frequently-asked-questions-new-drug-product-exclusivity).

Commission for the Control of Huntington's Disease, *Report: Commission for the Control of Huntington's Disease and its Consequences, Volume I—Overview* (Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1977).

US Congress Senate Committee on Human Resources, *Drug Regulation Reform Act of 1978*: *Hearings before the Subcommittee on Health and Scientific Research, 95th Congress, 2nd Session* (Washington, DC: Government Printing Office, 1978).

House of Representatives, *US Congress House Committee on Interstate and Foreign Commerce, Drug Regulation Reform— Oversight Orphan Drugs: Hearing before the Subcommittee on Health and the Environment, 96th Congress, 2nd* Session (Washington, DC: Government Printing Office, 1980).

FDA, *Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases*, luglio 2018.

FDA, *Orphan Drug Regulations*, Final Rule, 78 Fed. Reg. 35117, 35119-35120 (disponibile online al seguente indirizzo: 2013-13930.pdf)

EY, *Impact of the Orphan Drug Tax Credit on treatments for rare diseases*, giugno 2015 (disponibile *online* al seguente indirizzo: https://rarediseases.org/assets/files/white-papers/2015-06-17.nord-bio-ey-odtc.pdf).

Commissione europea, *Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products*, 18 novembre 2016, 2016/C 424/03.

EMA, *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation*, 20 giugno 2019.

Commissione europea, *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another*, ENTR/6283/00 Rev 5, luglio 2021 (disponibile *online*: 2021-07_guideline_rev5_en.pdf (europa.eu)).

EMA, *Workshop– significant benefit of orphan drugs: concepts and future developments*, 12 gennaio 2012 (disponibile *online* al seguente indirizzo: Workshop–

significant benefit of orphan drugs: concepts and future developments | European Medicines Agency (EMA)).

Commissione europea, *Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products* (disponibile *online* al seguente indirizzo: Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products (europa.eu)).

WHO, *Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies* (versione del 2013).

Directorate for Financial and Enterprise Affairs, *USA submission to the OECD*, (DAF/COMP/WP2/WD(2011)65), 17 ottobre 2011 (disponibile *online* al seguente indirizzo: Excessive Prices (justice.gov)).

FTC, *Federal Trade Commission Report on Standalone Section 5 to Address High Pharmaceutical Drug and Biologic Prices* (disponibile *online* al seguente indirizzo: Commission Report on Use of Standalone Authority Under Section 5 to Address High Pharmaceutical Drug and Biologic Prices - June 2019 (ftc.gov)).

Commissione europea, *Antitrust: Commission accepts commitments by Aspen to reduce prices for six off-patent cancer medicines by 73% addressing excessive pricing concerns, Press release IP/21/524, 10 February 2021, case AT .40394*, 10 febbraio 2021.

European Centre for Disease Prevention and Control, *European Centre for Disease Prevention and Control, 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA*, del 17 novembre 2022 (disponibile *online* al seguente indirizzo: 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA).

Commissione europea, *Comunicazione della Commissione, Piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica*, 29 giugno 2017, COM(2017) 339 final (disponibile *online* al seguente indirizzo: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339).

EMA, European Centre for Disease Prevention and Control, *Technical report: The bacterial challenge: time to react*, 17 settembre 2009 (disponibile *online* al

seguente indirizzo: 0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (europa.eu)).

M. DRAGHI, *The future of European competitiveness*, settembre 2024 (disponibile online al seguente indirizzo: 97e481fd-2dc3-412d-be4c-f152a8232961_en).