



UNIVERSITY
OF TRENTO
Faculty of
Law

**Trento Law and Technology
Research Group
Student Paper n. 96**

**DATI CLINICI, DIRITTI DI ESCLUSIVA
E ACCESSO AI FARMACI**

IVAN CORKOVIC

lawtech

COPYRIGHT © 2024 IVAN CORKOVIC

This paper can be downloaded without charge at:

The Trento Law and Technology Research Group Student Papers Series Index
<https://lawtech.jus.unitn.it/main-menu/paper-series/student-paper-series-of-the-trento-lawtech-research-group/2/>

Questo paper

Copyright © 2024 IVAN CORKOVIC

è pubblicato con Licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 4.0 Internazionale. Maggiori informazioni circa la licenza all'URL:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

About the author

Ivan Corkovic graduated with a Law Degree from the Faculty of Law at the University of Trento under the supervision of Prof. Roberto Caso (December 2023).

The opinion stated in this paper and all possible errors are the Author's only.

KEY WORDS

Intellectual Property – Trade Secrets – Pharmaceuticals – Data Exclusivity – Comparative Law

Sull'autore

Ivan Corkovic ha conseguito la Laurea in Giurisprudenza presso l'Facoltà di Giurisprudenza dell'Università di Trento con la supervisione del Prof. Roberto Caso (dicembre 2023).

Le opinioni e gli eventuali errori contenuti sono ascrivibili esclusivamente all'autore.

PAROLE CHIAVE

Proprietà Intellettuale – Segreto commerciale – Farmaci – Data exclusivity – Diritto comparato

CLINICAL TRIALS DATA, EXCLUSIVE RIGHTS AND ACCESS TO MEDICINES

Abstract

This research presents an analysis of data exclusivity and its impact on access to medicines, one of the essential elements for the full realization of the fundamental right to health. Data exclusivity is an exclusive right, defined by some as an intellectual property right, which grants the holder of a marketing authorization for a new medicine a period of exclusivity over the results of preclinical and clinical trials conducted for the purpose of obtaining that authorization. This mechanism prevents competing manufacturers from achieving approval of generic versions of the drug in question through the abbreviated or simplified procedure, which requires only the demonstration of bioequivalence through appropriate bioavailability studies instead of the submission of a full dossier of studies proving the safety and efficacy of the product.

For several decades, legislators have identified data exclusivity as a mechanism that can reconcile the diverse needs of the pharmaceutical industry, as it is believed to ensure the original drug developer the ability to recoup the substantial resources invested in the research and development of the product. The events that have marked the past few years – particularly the Covid-19 pandemic – have raised renewed interest among the public and legislators in issues such as pharmaceutical innovation, clinical trials and the approval of new drug products. At the same time, with the management of this health crisis, some problematic profiles of the current system have emerged, especially with reference to the delicate balance between the interests of the pharmaceutical industry and the protection of the right to health. From this point of view, data exclusivity represents a highly controversial exclusive right, especially in the context of economically less developed countries, which frequently face health emergencies but lack the resources to ensure access to the expensive treatments produced by large American and European pharmaceutical companies.

DATI CLINICI, DIRITTI DI ESCLUSIVA E ACCESSO AI FARMACI

Abstract

La presente ricerca contiene un'analisi dell'istituto della *data exclusivity* e del suo impatto sull'accesso ai farmaci, uno degli elementi essenziale ai fini del pieno sviluppo del diritto fondamentale alla salute. La *data exclusivity* è un istituto, definito da taluni come un diritto di proprietà intellettuale, che garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale un periodo di esclusiva sui risultati delle sperimentazioni precliniche e cliniche effettuate ai fini dell'ottenimento di tale autorizzazione. Questo meccanismo impedisce ai produttori concorrenti di conseguire l'approvazione delle versioni generiche del farmaco in questione tramite la procedura abbreviata o semplificata, per la quale si richiede la sola dimostrazione della bioequivalenza tramite studi appropriati di biodisponibilità in luogo della presentazione di un dossier integrale di studi che provino la sicurezza e l'efficacia del prodotto.

Da alcuni decenni i legislatori hanno individuato nella *data exclusivity* un meccanismo in grado di conciliare le diverse esigenze dell'industria farmaceutica, in quanto ritenuto capace di garantire all'azienda titolare del medicinale originale la possibilità di recuperare il notevole investimento di risorse dedicato alla ricerca e allo sviluppo del prodotto. Gli avvenimenti che hanno contrassegnato gli ultimi anni – in particolare la pandemia di Covid-19 – hanno sollevato un rinnovato interesse del pubblico e dei legislatori verso temi come l'innovazione farmaceutica, le sperimentazioni cliniche e l'approvazione di nuovi prodotti farmaceutici. Allo stesso tempo, con la gestione di questa crisi sanitaria sono emersi alcuni profili problematici dell'attuale sistema, specie con riferimento al delicato bilanciamento tra le istanze dell'industria farmaceutica e la tutela dell'interesse della salute collettiva. Da questo punto di vista, la *data exclusivity* rappresenta un istituto assai controverso, specialmente nel contesto dei Paesi economicamente meno avanzati, che si trovano frequentemente ad affrontare emergenze sanitarie, ma che non dispongono delle risorse necessarie per assicurare l'accesso alle costose cure prodotte dalle grandi aziende farmaceutiche americane ed europee.

Nel primo capitolo del presente elaborato viene delineata anzitutto la nozione di medicinale, illustrando taluni dei concetti del campo biomedico ad essa affini e con cui talvolta si crea confusione, per passare poi ad una analisi delle principali classificazioni che interessano la categoria. Un'attenzione particolare è dedicata alle caratteristiche dei medicinali equivalenti e biosimilari, centrali per l'analisi della *data exclusivity*. Dal momento che questo istituto si pone al crocevia tra la disciplina del diritto farmaceutico concernente l'autorizzazione dei nuovi farmaci e l'ambito delle proprietà intellettuale si rende necessario un esame del processo di sviluppo dei nuovi farmaci. A tale proposito vengono illustrate le diverse fasi con cui dalla scoperta si arriva alla commercializzazione del prodotto finito, analizzando in particolare: la *drug discovery*, gli studi preclinici e clinici, i meccanismi di autorizzazione all'immissione in commercio e la fase *post-marketing* della farmacovigilanza. Al termine del capitolo vengono rilevate alcune

considerazioni circa l'impatto economico dell'industria farmaceutica e delle sperimentazioni cliniche, dando atto delle dimensioni di questo mercato multimiliardario e di alcune delle dinamiche che lo caratterizzano.

Nel secondo capitolo viene ricostruito il *framework* normativo della *data exclusivity*. Dal momento che l'istituto si caratterizza per una profonda connessione con gli altri diritti di proprietà intellettuale, viene anzitutto presentato un breve quadro delle principali modalità di protezione industriale dei medicinali. Viene poi approfondito il regime normativo della *data exclusivity* e la sua origine all'interno dell'ordinamento dell'Unione europea e in quello statunitense. Questa analisi comparatistica consente di esaminare i punti di contatto e le maggiori divergenze tra i due ordinamenti. Nel contesto europeo è altresì illustrata la recente proposta di Riforma della legislazione farmaceutica avanzata nell'aprile del 2023 dalla Commissione UE e che contiene alcune importanti novità concernenti l'istituto in esame. Nell'ultima parte del capitolo viene esaminato il panorama del diritto internazionale, dando conto nello specifico di quanto emerge dall'assetto dell'Accordo TRIPS (*The Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*) stipulato nel 1995 nel contesto dell'istituzione dell'Organizzazione mondiale del commercio. L'articolo 39 del Trattato contiene una norma sulla protezione dei dati clinici la cui portata è discussa da decenni. Viene infine illustrata la tendenza degli Stati Uniti e dell'Unione europea di imporre il meccanismo della *data exclusivity* come misura TRIPS-*plus* nelle relazioni commerciali internazionali.

L'ultimo capitolo si propone di analizzare la discussa natura della *data exclusivity* alla luce di quanto emerso dalla ricostruzione dei capitoli precedenti. Per comprendere quale sia l'oggetto tutelato dal meccanismo in esame viene illustrato un *case study* che consente di osservare un esempio di *clinical trial data*. Vengono successivamente analizzate criticamente le principali ragioni invocate a sostegno di questo istituto, individuato dalla dottrina come: (i) un incentivo alla conduzione delle sperimentazioni cliniche; (ii) un incentivo all'innovazione in grado di coadiuvare il sistema brevettuale; (iii) un meccanismo di recupero dell'investimento delle aziende farmaceutiche volto a fronteggiare il problema del *free-riding* dei produttori di generici. Questa analisi permette di focalizzarsi su taluni aspetti problematici dell'istituto quali il coordinamento con gli altri diritti di proprietà intellettuale, i finanziamenti pubblici e le dinamiche anticoncorrenziali del mercato farmaceutico. Tramite il riferimento ad alcuni studi empirici è rilevato l'impatto negativo della *data exclusivity* sul diritto fondamentale alla salute, in particolare nella sua configurazione di diritto all'accesso ai medicinali, considerando che, specialmente nei Paesi in via di sviluppo, il ritardo della commercializzazione dei generici costituisce un serio problema. Nelle pagine conclusive sono illustrate alcune delle soluzioni alternative suggerite dalla dottrina per far fronte alle inefficienze e alle conseguenze negative prodotte dalla *data exclusivity*. Dall'analisi emerge che di fronte a radicati problemi strutturali dell'attuale panorama normativo sarebbe opportuno reinventare il sistema nel suo complesso.

Indice

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 – CHE COS'È E COME NASCE UN FARMACO?	3
1. Nozione di medicinale	3
1.1. Definizione e cenni sull'evoluzione storica	3
1.2. Nozioni correlate	6
1.3. Classificazione dei medicinali	8
1.3.1. Obiettivi perseguiti	9
1.3.2. Modalità di produzione	9
1.3.3. Fornitura	10
1.3.4. Rimborsabilità e prezzo	11
1.3.5. Medicinali omeopatici	12
1.3.6. Medicinali orfani	13
1.3.7. Medicinali biologici	14
1.4. Medicinali equivalenti e biosimilari	15
1.4.1. Medicinali equivalenti	15
1.4.2. Medicinali biosimilari	18
2. Le fasi dello sviluppo dei farmaci	19
2.1. <i>Drug discovery</i>	20
2.1.1. Identificazione e validazione del <i>target</i>	21
2.1.2. Screening e identificazione delle molecole " <i>hit</i> "	21
2.1.3. <i>Hit-to-lead</i>	22
2.1.4. Ottimizzazione del <i>lead</i>	23
2.2. Studi preclinici	24
2.2.1. Studi di tossicologia	26
2.2.2. Studi di genotossicità e test di mutagenesi	28
2.2.3. Studi di farmacodinamica	28
2.2.4. Studi di farmacocinetica	29
2.3. Studi clinici	30
2.3.1. Gli attori della sperimentazione clinica	33
2.3.2. Dalla fase preclinica alla fase clinica	35
2.3.3. Avvio e svolgimento delle sperimentazioni cliniche	38
2.3.4. Fase I	40
2.3.5. Fase II	42
2.3.6. Fase III	43
2.4. Autorizzazione all'immissione in commercio	44
2.5. Farmacovigilanza	49
3. L'impatto economico dell'industria farmaceutica e delle sperimentazioni cliniche	51
3.1. Farmaci e mercato	51
3.2. Il mercato dei farmaci generici	54
3.3. Il valore della sperimentazione clinica	56

CAPITOLO 2 – DATA EXCLUSIVITY: FRAMEWORK NORMATIVO	59
1. Quadro generale sulla proprietà intellettuale nel settore farmaceutico	59
1.1. Brevetto	59
1.1.1. Certificato complementare di protezione	63
1.2. Marchio	64
1.3. Segreto commerciale	66
2. Data exclusivity: un'introduzione	68
3. Data exclusivity nell'Unione europea	69
3.1. Origini del sistema	70
3.2. Regime attuale: <i>data exclusivity</i> e <i>market exclusivity</i>	72
3.2.1. Altre tipologie di esclusività	75
3.2.2. Medicinali orfani	76
3.2.3. Medicinali ad uso pediatrico	77
3.3. Proposta della Commissione europea del 26 aprile 2023: <i>Reform of the EU pharmaceutical legislation</i>	78
3.4. Le reazioni del settore farmaceutico alla Proposta	83
4. Data exclusivity negli Stati Uniti	84
4.1. Autorizzazione dei farmaci nel sistema americano	84
4.1.1. <i>New drug application</i>	86
4.1.2. <i>Section 505(b)(2) application</i>	87
4.1.3. <i>Abbreviated new drug application</i> (ANDA)	87
4.2. <i>Data exclusivity</i> : dal Hatch-Waxman Act ad oggi	88
4.2.1. <i>New chemical entity</i> (NCE)	88
4.2.2. <i>New clinical study exclusivity</i>	89
4.2.3. <i>180-day exclusivity</i>	89
4.2.4. <i>Orphan drug exclusivity</i> (ODE)	90
4.2.5. <i>Pediatric exclusivity</i> (PED)	90
4.2.6. <i>Qualified infectious disease product</i> (QIDP)	90
4.2.7. <i>Biologics</i>	91
4.3. Comparazione con la normativa UE	92
5. Data exclusivity nel diritto internazionale	95
5.1. Articolo 39(3) TRIPS	95
5.1.1. Origine della norma	96
5.1.2. Oggetto della protezione	99
5.1.3. <i>Unfair commercial use</i>	100
5.2. Accordi di libero scambio: TRIPS-plus	103

CAPITOLO 3 – L’IMPATTO DELLA <i>DATA EXCLUSIVITY</i> SULL’ACCESSO AI MEDICINALI	107
1. Che cos’è la <i>data exclusivity</i>	107
1.1. Questione lessicale	107
1.2. Natura dell’istituto	108
1.3. <i>Clinical trial data</i> : un caso studio	112
2. <i>Raison d’être</i>	117
2.1. Argomento dell’incentivo alla conduzione delle sperimentazioni	118
2.2. Argomento dell’incentivo all’innovazione	120
2.2.1. Alternativa o supplemento della tutela brevettuale	121
2.2.2. Critiche all’argomento dell’incentivo	125
2.3. Argomento del recupero dell’investimento	129
2.3.1. <i>Data exclusivity</i> e licenze obbligatorie	132
2.3.1. Mercato e concorrenza	135
3. Impatto della <i>data exclusivity</i> sul diritto alla salute	139
3.1. Tutela della salute nelle fonti normative	142
3.2. <i>Data exclusivity</i> e accesso ai farmaci	143
3.3. Prospettive e soluzioni alternative	147
3.3.1. <i>Cost-sharing</i>	148
3.3.2. Dati clinici come beni pubblici	149
CONCLUSIONI	151
BIBLIOGRAFIA	155

Introduzione¹

La *data exclusivity* è un istituto, definito da taluni come un diritto di proprietà intellettuale *sui generis*, che garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale un periodo di esclusiva sui risultati delle sperimentazioni precliniche e cliniche effettuate ai fini dell'ottenimento di tale autorizzazione. Questo meccanismo impedisce ai produttori concorrenti di conseguire l'approvazione delle versioni generiche del farmaco in questione tramite la procedura abbreviata o semplificata, per la quale si richiede la sola dimostrazione della bioequivalenza tramite studi appropriati di biodisponibilità in luogo della presentazione di un dossier integrale di studi che provino la sicurezza e l'efficacia del prodotto.

Da alcuni decenni i legislatori hanno individuato nella *data exclusivity* una soluzione per conciliare le diverse esigenze dell'industria farmaceutica. Da un lato, essendo le versioni generiche una copia del farmaco di riferimento, le implicazioni etiche delle sperimentazioni su animali e su umani impediscono di richiedere per la loro autorizzazione la reiterazione di tutti i *trial*, si preferisce invece fare affidamento sul profilo di sicurezza ed efficacia emerso in sede di valutazione del prodotto originale. Dall'altro lato, però, con la concessione di un periodo di sostanziale monopolio si vuole garantire all'azienda farmaceutica titolare del medicinale originale la possibilità di recuperare il notevole investimento di risorse dedicato alla ricerca e allo sviluppo del prodotto.

Gli avvenimenti che hanno contrassegnato gli ultimi anni, in particolare la pandemia di Covid-19, hanno sollevato un nuovo interesse del pubblico e dei legislatori verso temi come l'innovazione farmaceutica, le sperimentazioni cliniche e l'approvazione di nuovi prodotti farmaceutici. Allo stesso tempo con la gestione di questa crisi sanitaria sono emersi alcuni profili problematici dell'attuale sistema, specie con riferimento al delicato bilanciamento tra le istanze dell'industria farmaceutica e la tutela dell'interesse della salute collettiva.

Dal momento che la *data exclusivity* si pone al crocevia tra la disciplina del diritto farmaceutico concernente l'autorizzazione dei nuovi medicinali e l'ambito delle proprietà intellettuale, l'analisi dell'istituto deve prendere avvio da un esame del processo di sviluppo di un nuovo medicinale.

Nel primo capitolo verrà anzitutto delineata la nozione di farmaco, illustrando taluni dei concetti del campo biomedico ad essa affini e con cui talvolta si crea confusione, per passare poi ad un esame delle principali classificazioni che interessano la categoria. Un'attenzione particolare sarà posta sui medicinali equivalenti e biosimilari, che sono centrali nella trattazione della *data exclusivity*.

1



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



UNIVERSITÀ
DI TRENTO

La presente pubblicazione "Ivan Corkovic, Dati clinici, diritti di esclusiva e accesso ai farmaci (2023)" è inerente al progetto PRIN 2022 "Clinical trial data between privatization of knowledge and Open Science (acronym: CLIPKOS)" – (2022K4HBF) – CUP E53D23006760006.

Un esame del processo di sviluppo di un nuovo farmaco consentirà di avere una migliore comprensione dell'oggetto di tutela dell'istituto in esame e delle modalità di autorizzazione dei medicinali nel nostro ordinamento. In questa sede verranno esplorate le diverse fasi con cui dalla scoperta si arriva alla commercializzazione del farmaco, secondo uno procedimento che include: la *drug discovery*, gli studi preclinici e clinici, i meccanismi di autorizzazione all'immissione in commercio e la fase *post-marketing* della farmacovigilanza. Il capitolo si conclude con alcune considerazioni circa l'impatto economico dell'industria farmaceutica e delle sperimentazioni cliniche, dando atto delle dimensioni e di alcune delle dinamiche che caratterizzano questo mercato multimiliardario.

Nel secondo capitolo si cercherà di ricostruire il *framework* normativo della *data exclusivity*. Dal momento che l'istituto si caratterizza per una profonda connessione con gli altri diritti di proprietà intellettuale, sarà anzitutto presentato un breve quadro delle principali modalità di protezione industriale dei medicinali. Sarà poi approfondito il regime normativo della *data exclusivity* e la sua origine in due sistemi giuridici particolarmente rilevanti, quello dell'Unione europea e quello degli Stati Uniti: il confronto tra le due realtà consente di esaminare i punti di contatto e le maggiori divergenze tra i due ordinamenti. Nel contesto europeo sarà illustrata la recente proposta di Riforma della legislazione farmaceutica dell'UE avanzata nell'aprile del 2023 dalla Commissione che contiene alcune importanti novità concernenti l'istituto in esame. Nell'ultima parte del capitolo sarà esaminato il panorama del diritto internazionale. Nello specifico, si darà conto di quanto emerge con riferimento alla *data exclusivity* dall'assetto dell'Accordo TRIPS (*The Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*) stipulato nel 1995 nel contesto dell'istituzione dell'Organizzazione mondiale del commercio. L'articolo 39 del trattato contiene una norma sulla protezione dei dati clinici elaborati in sede di sviluppo di un nuovo farmaco la cui portata è discussa da decenni. Si darà infine conto della tendenza degli Stati Uniti e dell'Unione europea di imporre il meccanismo della *data exclusivity* come misura TRIPS-plus nelle relazioni commerciali internazionali.

Nell'ultimo capitolo verrà esplorata la discussa natura della *data exclusivity* alla luce di quanto emerso dalla ricostruzione nei capitoli precedenti. Tramite l'esame di un *case study* che illustra un esempio di *clinical trial data*, si cercherà di chiarire l'entità dell'oggetto tutelato da questo meccanismo. Saranno poi analizzate criticamente le principali ragioni invocate a sostegno di questo istituto. In particolare, la dottrina individua la *data exclusivity* come: (i) un incentivo alla conduzione delle sperimentazioni cliniche; (ii) un incentivo all'innovazione in grado di coadiuvare il sistema brevettuale; (iii) un meccanismo di recupero dell'investimento delle aziende farmaceutiche volto a fronteggiare il problema del *free-riding* dei produttori di generici. Questa analisi permetterà di focalizzarsi su taluni aspetti problematici dell'istituto come il coordinamento con gli altri diritti di proprietà intellettuale, i finanziamenti pubblici, le dinamiche anticoncorrenziali del mercato farmaceutico. Sarà inoltre valutato, tramite il riferimento ad alcuni studi empirici, l'impatto negativo della *data exclusivity* sul diritto fondamentale alla salute, in particolare nella sua configurazione di diritto all'accesso ai medicinali, tenuto conto che, specialmente nei Paesi in via di sviluppo, il ritardo della commercializzazione dei generici costituisce un serio problema. Infine, verranno

illustrate alcune delle soluzioni alternative suggerite dalla dottrina per far fronte alle inefficienze e alle conseguenze negative prodotte dalla *data exclusivity*.

Capitolo 1

Che cos'è e come nasce un farmaco?

1. Nozione di medicinale

1.1. Definizione e cenni sull'evoluzione storica

La normativa dell'Unione europea definisce il "medicinale" come «ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane», nonché «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»².

L'origine di questa nozione è assai antica: già nell'Atene del V secolo a.C. Ippocrate, considerato il padre della medicina scientifica intesa come conoscenza basata sull'osservazione e sull'esperienza e non più sulle pratiche teurgiche, definiva il medicinale come «un preparato capace di determinare un'azione sull'organismo, modificandone lo stato esistente»³. L'espressione "farmaco" deriva proprio dal greco "*pharmacos*" e "*pharmacon*": il primo dei due concetti indicava una «persona che veicolava forze maligne, pertanto pericolosa, la cui soppressione consentiva di allontanare la punizione divina dalla comunità, garantendone così la salvezza e ripristinando l'equilibrio del corpo sociale»⁴; la parola "*pharmacon*" invece si riferiva al capro espiatorio, l'animale simbolo di tutti mali che veniva sacrificato in periodi di calamità. La nozione di farmaco, quindi, racchiude in sé una certa duplicità, essendo contemporaneamente soggetto e oggetto, e un'intrinseca ambiguità in quanto indica sia il "rimedio, medicina" che il "veleno"⁵, come d'altronde accade tuttora con la parola "*drug*" nei Paesi anglofoni.

Sin dagli albori della civiltà, l'uomo si è dedicato alla ricerca di rimedi efficaci contro il dolore e la malattia. Secondo il padre della medicina moderna, William Osler, la vocazione alla terapia è innata ed il desiderio di assumere farmaci è una caratteristica che ci distingue dagli animali⁶. È pressoché certo che già gli uomini primitivi, masticando e ingerendo prodotti vegetali come semi, corteccia, foglie, fiori e radici dell'una o dell'altra pianta, osservavano come questi potevano produrre ripercussioni positive o negative sull'organismo⁷.

² Articolo 1, numero 2 *Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.*

³ R. GATTA, *Sviluppo di un farmaco: come avviene e chi lo fa*, Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, 22 novembre 2022, <www.marionegri.it/magazine/sviluppo-farmaco>.

⁴ G. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, Cacucci Editore, 2015.

⁵ *Etimologia: Farmaco*, Vocabolario etimologico della lingua italiana, <www.etimo.it/?term=farmaco>.

⁶ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

⁷ L. CAPRINO, *Il farmaco, 7000 anni di storia: Dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma, Armando Editore, 2011.

Dalle intuizioni delle prime comunità preistoriche circa gli effetti benefici o tossici delle sostanze che le circondavano alla scienza farmacologica contemporanea, il percorso è stato lungo e complesso. Nella medicina antica giocava un fondamentale ruolo la componente spirituale-religiosa, un carattere che si è mantenuto sino a secoli a noi molto vicini. Con le civiltà greca, etrusca e romana si afferma una medicina fondata sull'osservazione della natura e sullo sfruttamento delle risorse vegetali, animali e minerali disponibili nel territorio, grazie alle opere di grandi eruditi come Ippocrate, Dioscoride e Galeno, i cui insegnamenti si impongono come dogmi nelle epoche successive. Con l'espansione islamica dell'Alto Medioevo e con studiosi come Ḥunayn ibn Ishāq e Ibn-Sīnā, l'Europa entra in contatto con il bagaglio di conoscenza proveniente dalle civiltà dell'Asia e dell'Africa. In particolare, viene importata nel Vecchio Continente l'alchimia, quella pratica che fonde competenze scientifiche con pratiche "magiche", rimarcando la connessione tra scienza e misticismo che già caratterizzava la medicina dell'epoca. Nel periodo medievale un notevole contributo allo sviluppo della farmacologia è dato dai monasteri e dalle università, la medicina conventuale in particolare consente un forte sviluppo dello studio delle piante medicinali, che sfocia nella cosiddetta galenica. Sempre in questa epoca si verifica gradualmente – anche grazie a interventi statutari – la separazione della professione di farmacista da quella di medico. Cruciali sono poi i progressi quattrocenteschi: da un lato, l'invenzione della stampa consente una più agevole diffusione di manuali e compilazioni; dall'altro lato, la colonizzazione delle Americhe determina l'importazione non solo di nuove malattie, ma anche di numerose nuove specie vegetali curative. Se il Seicento segna per il sapere naturalistico l'emersione della scienza intesa in senso moderno, grazie soprattutto al metodo galileiano, il sapere medico-farmaceutico rimane pressoché immune a tali trasformazioni ancora per diverso tempo. Con l'Illuminismo vengono compiuti notevoli progressi, specie nella classificazione delle patologie, ma è soltanto al principio del XIX secolo che la fisiologia e la chimica abbandonano in modo definitivo il percorso alchemico e assumono le caratteristiche di vere e proprie scienze, con una metodologia di ricerca impostata sulla sperimentazione sistematica realizzata prima in laboratorio (*in vitro*) e poi sugli organismi viventi (*in vivo*). Nell'Ottocento, con Rudolf Buchheim e il suo discepolo Oswald Schmiedeberg nasce la farmacologia come scienza autonoma; vengono isolati i primi principi attivi di derivazione vegetale, ma prendono anche avvio le prime fabbricazioni di medicinali per sintesi chimica. Con l'industrializzazione della produzione farmaceutica la disponibilità e le capacità curative dei medicinali aumentano esponenzialmente, al contempo però le logiche del profitto iniziano ad intrecciarsi con quelle della ricerca, trasformando il farmaco in una merce sottoposta alle regole del mercato. È questo uno dei principali fattori che determina – accanto ai grandi trionfi – immani tragedie, frutto di errori e di superficialità. Tra i casi più noti vi sono gli incidenti dell'*Elixir Sulfanilamide* e della *talidomide* (vedi *infra*) che hanno costituito un forte impulso per la promulgazione delle moderne regolamentazioni del settore farmaceutico⁸.

⁸ E. NOVELLINO *et al.*, *Il farmaco: Ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, FedOAPress, 2019. Per un'analisi più dettagliata e completa dell'evoluzione del farmaco si veda L. CAPRINO, *op.cit.*

Dai primi vaccini, alla penicillina fino alla modernissima ingegneria genetica, gli ultimi secoli si sono distinti per un'incredibile serie di successi nel campo farmaceutico che hanno migliorato la qualità della vita e le possibilità di sopravvivenza dell'umanità. Ciononostante, quella logica di mercato impostasi nel XIX secolo – cui taluni attribuiscono il merito di questo straordinario progresso – è ancora oggi fonte di profonde disuguaglianze sociali, specie per quanto riguarda l'accesso alle cure. Questo aspetto si è manifestato con particolare chiarezza durante i ripetuti episodi epidemici degli ultimi decenni, e specialmente nella gestione della recente pandemia di COVID-19⁹.

Come si intuisce da questa breve ricostruzione, la farmacologia, la branca della scienza biomedica che si occupa dello studio dei medicinali¹⁰, è «un sapere antichissimo e insieme modernissimo, che anche oggi affianca pratiche che si perdono nella notte dei tempi con approcci ipertecnologici»¹¹. Dalla sua emersione come disciplina autonoma, la farmacologia generale si è gradualmente ramificata in una serie di ambiti specialistici: la farmacognosia, la farmacodinamica (che include la farmacologia molecolare e la farmacogenetica), la farmacocinetica, la farmacologia clinica, la tossicologia, la farmacoeconomia, la farmacovigilanza e la farmacoepidemiologia¹². Si consideri per di più che il funzionamento di questo settore richiede un'ampia collaborazione tra saperi differenti, soprattutto ai fini dello sviluppo di nuovi farmaci: oltre ai farmacologi sono necessari chirurghi e patologi, biologi, chimici e fisici, veterinari, ingegneri, matematici e statistici, informatici, manager della ricerca¹³.

Oggi, l'intero settore è oggetto di una consistente e pervasiva regolamentazione che si sviluppa sui diversi livelli: nazionale, sovranazionale ed internazionale. Ogni singolo aspetto, dalla ricerca, alla sperimentazione, all'immissione in commercio, alla produzione e distribuzione, è sottoposto a stringenti discipline volte a garantire condizioni di sicurezza e di efficacia in un contesto così delicato. Prima di approfondire talune di queste normative è

⁹ Si vedano S. GARATTINI, *Brevettare la salute? Una medicina senza mercato*, Bologna, Il Mulino, 2022 e M. BONACCORSI, C. MARCIANO, *I padroni del vaccino. Chi vince e chi perde nella lotta contro il Covid-19*, Milano, Piemme, 2022.

¹⁰ Cfr. L. CAPRINO, op.cit. che definisce la farmacologia come «la scienza che si pone il compito: a) di studiare e individuare gli effetti di un farmaco, sia esso estrattivo o di sintesi o derivante da biotecnologie, sulle funzioni vitali degli organismi viventi, b) di determinare il modo di agire rispetto anche alla dose, c) di ricercare, quale disciplina medica, nuovi medicinali e, non ultimo, d) di identificare e comprendere, attraverso la somministrazione di farmaci, i processi fisiologici presenti nell'organismo».

¹¹ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹² Cfr. L. CAPRINO, op.cit.: la *farmacognosia* si occupa dell'aspetto, conservazione, composizione e proprietà dei farmaci; la *farmacodinamica* della sede, meccanismo d'azione ed effetti principali, secondari o collaterali e avversi determinati dai farmaci sugli organismi viventi; la *farmacologia molecolare* studia l'interazione fra il farmaco e le molecole cellulari; la *farmacogenetica* studia la risposta ai farmaci in rapporto ai diversi profili genetici; la *farmacocinetica* si occupa dell'assorbimento, della distribuzione, della trasformazione metabolica e dell'eliminazione dei farmaci nell'organismo; la *farmacologia clinica* è la branca che identifica e valuta l'efficacia terapeutica e la sicurezza d'impiego di un farmaco nell'uomo; la *tossicologia* studia gli effetti tossici sull'organismo vivente; la *farmacoeconomia* studia il rapporto tra risorse da impiegare e risultati terapeutici ottenibili, intesi anche come qualità di vita; la *farmacoepidemiologia* ha il compito di monitorare gli effetti dei farmaci nel territorio; infine, la *farmacovigilanza* s'interessa di monitorare la sicurezza d'impiego di un farmaco.

¹³ R. GATTA, op.cit.

necessario rifinire la nozione di farmaco confrontandola con altri concetti affini del campo biomedico con cui spesso si crea confusione, ma che, soprattutto dal punto di vista regolatorio, sono da tenere ben distinti.

1.2. Nozioni correlate

Una prima fondamentale distinzione riguarda i due elementi di cui si compone ogni medicinale: i principi attivi e gli eccipienti. La Direttiva 2001/83/CE definisce come sostanza attiva «qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche ovvero a stabilire una diagnosi medica». L'eccipiente è invece definito in negativo come «qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva e dal materiale di imballaggio». Il principio attivo è dunque «la componente più importante e farmacologicamente attiva, nel senso che da essa dipende l'azione curativa del farmaco»¹⁴, mentre l'eccipiente (tra i più comuni vi sono l'amido, la cellulosa, il talco, l'acqua, il saccarosio) è una sostanza ausiliare priva di effetti curativi, ma che svolge diverse funzioni complementari: per esempio, protegge il principio attivo dagli agenti esterni, evita la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori, facilita l'assorbimento del principio attivo nell'organismo, rende il sapore dei farmaci più gradevole.

Per quanto concerne la produzione di principi attivi a fini sperimentali e commerciali, recentemente la normativa comunitaria si è sostanzialmente allineata a quanto già previsto nell'ordinamento italiano dal d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219¹⁵ nell'interpretazione fornita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Se prima la responsabilità del controllo del rispetto delle *Good Manufacturing Practices* (GMP) da parte dei fornitori delle materie prime era addossata al produttore del medicinale finale, con la Direttiva 2011/62/UE (c.d. Direttiva anticontraffazione)¹⁶ si è stabilito che gli Stati membri debbano prendere le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, ivi comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive, e che gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive siano sottoposti all'obbligo di registrazione.

La categoria dei medicinali deve poi essere distinta da quella dei *presidi medico-chirurgici*¹⁷ e dei *biocidi*. Quest'ultima nozione è frutto dell'elaborazione

¹⁴ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁵ Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano.

¹⁶ Direttiva 2011/62/UE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011 che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale.

¹⁷ Individuati dal D.P.R. 392 del 6 ottobre 1998 come: a) disinfettanti e sostanze poste in commercio come germicide o battericide; b) insetticidi per uso domestico e civile; c) insettopellenti; d) kit di reagenti per il rilevamento di anticorpi anti-HIV; e) kit di reagenti per la rilevazione di HBsAg ed anti-HCV o eventuali altri marcatori di infezione da HCV; f) topicidi e raticidi ad uso domestico e civile.

normativa comunitaria e si riferisce a «qualsiasi sostanza o miscela nella forma in cui è fornita all'utilizzatore, costituita da, contenente o capace di generare uno o più principi attivi, allo scopo di distruggere, eliminare e rendere innocuo, impedire l'azione o esercitare altro effetto di controllo su qualsiasi organismo nocivo, con qualsiasi mezzo diverso dalla mera azione fisica o meccanica»¹⁸. Anche in questi casi, è stabilito un sistema autorizzatorio per l'immissione in commercio, ma chiara è la differenza ontologica rispetto ai farmaci.

Diversi sono altresì i *dispositivi medici*, una categoria assai ampia che comprende strumenti, apparecchi, apparecchiature, software, impianti, reagenti, materiale o altri articoli destinati ad essere applicati sull'uomo per una delle seguenti destinazioni d'uso mediche: diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie; diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico; fornire informazioni attraverso l'esame *in vitro* di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati. I dispositivi medici non esercitano nel o sul corpo umano l'azione principale cui sono destinati mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici (sebbene questi possano coadiuvare la loro funzione), ed in ciò si distinguono dai farmaci. Anche in questo caso è prevista una dettagliata disciplina circa il processo di immissione sul mercato e la messa in servizio e altresì circa la sperimentazione clinica pre- e post- commercializzazione, dal momento che si rende talora necessaria la presentazione di dati clinici per dimostrarne l'efficacia e la sicurezza¹⁹.

Ulteriori categorie confinanti con quella dei farmaci sono i *prodotti cosmetici*, gli *integratori alimentari* e i c.d. *alimenti a fini medici speciali*. I primi vengono definiti dal Regolamento (CE) n. 1223/2009²⁰ come «qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei». Gli integratori alimentari invece «sono fonti concentrate di nutrienti (cioè minerali e vitamine) o di altre sostanze con effetto nutrizionale o fisiologico»²¹, commercializzati sotto

¹⁸ Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 maggio 2012 relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. L'entrata in vigore del Regolamento in questione ha provocato in Italia e in altri Paesi membri una sovrapposizione con la disciplina nazionale dei presidi medico-chirurgici, causando un lungo periodo di transizione e di incertezze interpretative, affrontate di recente anche dalla Commissione UE nella nota di indirizzo *Transition between national schemes and BPR-authorisations following active substance approvals* (CA-March14-Doc.5.1). Cfr. MINISTERO DELLA SALUTE, *Periodo di transizione*, 23 aprile 2021, <www.salute.gov.it/portale/biocidi/dettaglioContenutiBiocidi.jsp?lingua=italiano &id=3560&area=biocidi&menu=vuoto>.

¹⁹ Cfr. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici e Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

²⁰ Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici.

²¹ AUTORITÀ EUROPEA PER LA SICUREZZA ALIMENTARE, *Integratori alimentari*, 10 novembre 2022. <www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/food-supplements#quadro-ue>.

forma di pillole, compresse, capsule, liquidi a dosi misurate, ecc. Nell'Unione Europa essi sono considerati come alimenti e per tale motivo sono soggetti al *corpus* normativo alimentare, oltre a specifiche discipline come quella prevista dalla Direttiva 2002/46/CE²². Infine, l'alimento a fini medici speciali è definito come un prodotto alimentare, da utilizzare sotto controllo medico, «destinato all'alimentazione completa o parziale di pazienti con capacità limitata, disturbata o alterata di assumere, digerire, assorbire, metabolizzare o eliminare alimenti comuni o determinate sostanze nutrienti in essi contenute o metaboliti, oppure con altre esigenze nutrizionali determinate da condizioni cliniche e la cui gestione dietetica non può essere effettuata esclusivamente con la modifica della normale dieta»²³.

Numerose sono state le occasioni in cui la Corte di giustizia dell'Unione europea si è trovata ad affrontare questioni relative alla qualificazione dei prodotti per poterne stabilire il regime giuridico applicabile, affinando nel corso del tempo i confini delle varie categorie prese in esame²⁴.

1.3. Classificazione dei medicinali

Individuate in negativo le categorie da tenere distinte da quella dei medicinali, conviene ora tornare alla definizione riportata in apertura, prevista dalla Direttiva 2001/83/CE e ripresa testualmente dall'articolo 1 del d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 (c.d. Codice dei medicinali)²⁵.

Il farmaco viene individuato come la sostanza o l'associazione di sostanze: (a) «*presentata* come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane», o (b) «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». Secondo una dicotomia invalsa nella giurisprudenza della Corte di giustizia, nel primo caso si parla di medicinali *per presentazione* e nel secondo di medicinali *per funzione*. Dalla lettura della definizione (*sub a*) emerge come nella nozione di medicinale siano incluse anche quelle sostanze in grado di vantare, pur non possedendole, proprietà terapeutiche. La seconda parte della definizione (*sub b*), d'altra parte, «presuppone tra domanda e offerta di salute l'intermediazione del medico, il

²² Direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 giugno 2002, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. Negli ultimi anni numerose sono le istanze, specie in ambito europeo, per una più rigorosa regolamentazione di questi prodotti, si veda F. MENNITI-IPPOLITO *et al.*, *Erice manifesto 2022: On the surveillance of potential harms caused by food supplements in Europe*, in *Drug Safety*, vol. 46, n. 5, 2023, pp. 435–437.

²³ Regolamento (UE) n. 609/2013 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 giugno 2013, relativo agli alimenti destinati ai lattanti e ai bambini nella prima infanzia, agli alimenti a fini medici speciali e ai sostituti dell'intera razione alimentare giornaliera per il controllo del peso e che abroga la direttiva 92/52/CEE del Consiglio, le direttive 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE e 2006/141/CE della Commissione, la direttiva 2009/39/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e i regolamenti (CE) n. 41/2009 e (CE) n. 953/2009 della Commissione.

²⁴ A titolo esemplificativo si vedano i casi: C-760/21; C-616/20; C-495/21 e C-496/21; C-358/13 e C-181/14; C-308/11.

²⁵ Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano.

quale domanda al medicinale l'esercizio di un'azione farmacologica, immunologica, metabolica o diagnostica con lo scopo di ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche del paziente: ciò crea il *discrimen* sostanziale tra ciò che può essere e non può essere medicinale, precisandone la funzione di rimozione di un ostacolo al godimento del benessere fisico e psichico»²⁶.

Sotto il profilo oggettivo, il dettato legislativo fa riferimento al concetto di "sostanza", intesa come «ogni materia indipendentemente dall'origine», purché abbia fonte: umana (il sangue e i suoi derivati), animale (microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue), vegetale (microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione) o chimica (elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi).

La definizione di medicinale offerta dal legislatore è assai ampia e racchiude al proprio interno prodotti con caratteristiche profondamente diverse tra loro. Per poter comprendere al meglio la portata di questa nozione, è necessario dare conto di talune classificazioni.

1.3.1. Obiettivi perseguiti

In primo luogo, considerando gli obiettivi generali che il farmaco mira a raggiungere, è possibile distinguere tra: (i) *farmaci causali o eziologici*, capaci di ostacolare o sopprimere le cause delle malattie; (ii) *farmaci patogenetici*, in grado di bloccare o ridurre i meccanismi responsabili dello stato morboso; (iii) *farmaci sintomatici*, aventi il fine di contrastare i sintomi della malattia farmaci; (iv) *farmaci palliativi*, volti ad alleviare lo stato di sofferenza senza portare a guarigione²⁷.

1.3.2. Modalità di produzione

Un'importante classificazione, da cui consegue l'applicazione o meno della disciplina autorizzatoria, riguarda la modalità con cui il medicinale viene prodotto. Si distinguono in tal senso i *farmaci a preparazione industriale* e i *farmaci galenici*, realizzati dal farmacista con le proprie attrezzature e competenze tecniche.

In base a quanto stabilito dall'articolo 3 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 (che riprende l'articolo 3, paragrafo 1 Direttiva 2001/83/CE), le disposizioni del decreto non si applicano – e dunque non è necessaria una specifica autorizzazione per la produzione e per l'immissione in commercio – con riferimento ai preparati galenici, categoria che ricomprende, da un lato, le c.d. *formule magistrali*, ossia i «medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente» e, dall'altro, le *formule officinali*, quei «medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri»²⁸. Nel caso delle formule

²⁶ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

²⁷ L. CAPRINO, op.cit.

²⁸ La farmacopea è «una raccolta ufficiale in cui a cura d'una commissione governativa sono registrati in genere i nomi dei farmaci, i loro caratteri, i modi di prepararli, i saggi di purezza; in apposite tabelle, sono elencati i medicamenti, gli apparecchi e gli utensili obbligatori per il

magistrali la legittimazione alla preparazione e commercializzazione, nonché la valutazione circa l'efficacia e la sicurezza sono insite nella ricetta medica, mentre per le preparazioni officinali la garanzia è data dalla presenza della formulazione nella Farmacopea Ufficiale²⁹.

Chiara è la natura della categoria dei medicinali di origine industriale. Tra questi si possono distinguere: i farmaci con autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) valida in Italia, che costituiscono la maggioranza, quelli privi di autorizzazione, quali i radiofarmaci preparati al momento dell'uso secondo le indicazioni del produttore (articolo 7 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219), quelli registrati in altri Paesi e portati da un viaggiatore, purché per un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni (articolo 158 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219); i medicinali destinati alla ricerca clinica e quelli fabbricati su richiesta scritta e non sollecitata di un medico, che si obbliga ad utilizzarli per uno specifico paziente, sotto la propria diretta responsabilità³⁰.

1.3.3. Fornitura

L'articolo 70 Direttiva CE/2001/83 distingue in base al regime di fornitura tra medicinali *soggetti a prescrizione medica* e quelli *non soggetti a prescrizione medica*. La "prescrizione" è l'autorizzazione scritta fornita dal medico che legittima il farmacista a consegnare il prodotto al paziente. In base all'articolo 88 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219, essa è richiesta: quando il prodotto possa presentare un pericolo se usato senza controllo medico; quando è utilizzato spesso, e in larghissima misura, in modo non corretto; quando contiene sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini; quando è destinato ad essere somministrati per via parenterale.

All'interno della categoria dei farmaci soggetti a prescrizione, le norme distinguono ulteriormente tra:

a) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (c.d. ricetta non ripetibile), nel caso in cui il loro uso continuato possa determinare stati tossici o possano comunque comportare rischi particolarmente elevati per la salute (articolo 89 d.lgs. 219/2006);

b) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale, per i quali sono previste modalità di distribuzione e prescrizione specifiche nel *Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza* (d.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309);

c) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, la cui prescrizione e uso sono limitati a taluni medici o a determinati ambienti; la categoria comprende i prodotti vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti,

farmacista, le sostanze da tenersi con particolare contrassegno o da conservarsi al riparo della luce, quelle la cui vendita è libera, le dosi massime dei medicamenti da somministrarsi per bocca o per iniezione ipodermica tanto per uso umano come per uso veterinario, ecc.» (*Farmacopea*, in Enciclopedia Italiana Treccani, <www.treccani.it/enciclopedia/farmacopea_%28Enciclopedia-Italiana%29/>); rilevanti nel nostro ordinamento sono in particolare la *Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana* e la *Farmacopea europea*.

²⁹ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

³⁰ *Ibid.*

quelli utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile e quelli utilizzabili esclusivamente dallo specialista.

I farmaci che non rientrano in alcuna delle categorie sopra menzionate, «per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, possono essere utilizzati senza l'intervento di un medico per la diagnosi, prescrizione e sorveglianza nel trattamento»³¹. I medicinali non soggetti a prescrizione sono utilizzati per il trattamento di disturbi passeggeri o di lieve entità e possono essere oggetto di consigli da parte del farmacista. Al paziente viene dunque riconosciuta la possibilità di assumere autonomamente tali prodotti, a condizione che disponga di adeguate informazioni e conoscenze sul loro impiego, che essi siano sottoposti a tutte le norme generalmente previste per la produzione e il commercio dei medicinali, e che venga mantenuta una gradualità di accesso, realizzata in particolare con la distinzione tra:

a) medicinali da banco o di automedicazione (OTC – *over the counter*), che possono essere esposti visibilmente negli esercizi commerciali, ma che devono contenere principi attivi di impiego ben noto e non possono essere soggetti a somministrazione parenterale;

b) medicinali senza obbligo di prescrizione (SOP), che non possono essere pubblicizzati al pubblico e in relazione ai quali la facoltà di autonoma dispensazione da parte del farmacista è rafforzata³².

1.3.4. Rimborsabilità e prezzo

Per essere immessi in commercio, tutti i farmaci hanno bisogno, oltre che dell'autorizzazione, anche dell'attribuzione di un prezzo e di una classe di rimborsabilità, intesa come modalità di pagamento del farmaco con riferimento al soggetto sui cui grava tale onore. Si distinguono tre classi di rimborsabilità:

a) *Fascia A* – Farmaci a carico dal Servizio Sanitario Nazionale medicinali, interamente rimborsati dal SSN a meno che non si sia in presenza di una nota AIFA che vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto; appartengono a questa categoria i medicinali essenziali e i medicinali per malattie croniche, la cui fornitura avviene attraverso le farmacie territoriali o le strutture sanitarie pubbliche;

b) *Fascia H* – Farmaci a carico dal Servizio Sanitario Nazionale solo in ambito ospedaliero; si tratta di medicinali di esclusivo uso ospedaliero utilizzabili solo in ospedale o che possono essere distribuiti dalle strutture sanitarie;

c) *Fascia C* – Farmaci a carico del cittadino.

Per quanto concerne i prezzi, i farmaci di fascia C sono liberamente determinati dalle imprese produttrici e sono unici su tutto il territorio nazionale. Per converso, la determinazione del prezzo dei farmaci rimborsati dal SSN avviene mediante la contrattazione tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche sulla base delle modalità e dei criteri indicati nella deliberazione CIPE 1° febbraio 2001

³¹ MINISTERO DELLA SALUTE, *Prescrizione*, 10 febbraio 2006, <www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3619&area=farmaci&menu=assfarm>.

³² G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

*Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci (rapporto costo/efficacia positivo e altri elementi di interesse per il SSN)*³³.

1.3.5. Medicinali omeopatici

L'omeopatia è una medicina alternativa basata sugli studi del medico tedesco Samuel Hahnemann che nel XIX formulò l'ipotesi secondo cui, in funzione della dose, una sostanza sarebbe capace di eliminare nell'individuo malato sintomi analoghi a quelli che provoca in un individuo sano. L'omeopatia, dunque, si fonda sulla legge dei simili (fondata sugli insegnamenti di Paracelso) per cui "*similia similibus curantur*" ovvero "i simili si curano con i simili" e si contrappone all'allopattia, la medicina tradizionale, che si propone di curare le malattie con rimedi che si oppongono alla loro natura (ad esempio, un antibiotico per curare l'infezione, un vasodilatatore per curare l'ipertensione arteriosa, un ipoglicemizzante per curare il diabete, ecc.)³⁴.

Come indica l'Agenzia Italiana del Farmaco, «i medicinali omeopatici sono dei prodotti ottenuti utilizzando sostanze di origine minerale, chimica, vegetale, animale e biologica (definite ceppi omeopatici) attraverso metodi di produzione specifici, definiti nelle farmacopee ufficiali»³⁵. La loro caratteristica è quella di utilizzare sostanze altamente diluite e dinamizzate, anche se in alcuni casi essi possono essere costituiti da sostanze in concentrazione ponderale (ovvero analiticamente rilevabile), oppure direttamente da tinte madri o macerati glicerici.

Con il d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 i farmaci omeopatici sono stati ricondotti all'interno della più ampia disciplina dei medicinali industriali (salve anche qui le ipotesi dei preparati omeopatici magistrali e officinali) e del relativo regime autorizzatorio. Se sono soddisfatte le condizioni stabilite dall'articolo 16 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219³⁶ è prevista una procedura semplificata per l'ottenimento dell'AIC, con cui il richiedente dimostra la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di produzione. Fuori da queste ipotesi, si applica la procedura di autorizzazione ordinaria oppure la procedura di rinnovo dell'autorizzazione *ope legis* stabilita dalla l. 23 dicembre 2014, n. 190³⁷ (solo per i prodotti già in commercio ai sensi delle disposizioni transitorie, in assenza di indicazioni terapeutiche)³⁸.

³³ CAMERA DEI DEPUTATI, *Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità*, Temi dell'attività parlamentare XVII legislatura, 23 marzo 2018, <temi.camera.it/leg17/post/classificazione_dei_farmaci_e_regime_di_rimborsabilit_>.

³⁴ V. BERTELE, *Omeopatia: Se la conosci la eviti*, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, 18 luglio 2019, <www.marionegri.it/magazine/omeopatia-cosa-cura>.

³⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Medicinali omeopatici*, <www.aifa.gov.it/web/guest/medicinali-omeopatici>.

³⁶ In particolare, «se il medicinale: a) è destinato ad essere somministrato per via orale od esterna; b) non reca specifiche indicazioni terapeutiche sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo che si riferiscono al prodotto; c) ha un grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza; in ogni caso il medicinale non può contenere più di una parte per diecimila di tintura madre, né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica».

³⁷ *Legge 23 dicembre 2014, n. 190. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2015)*.

³⁸ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 34)

1.3.6. Medicinali orfani

I farmaci orfani sono medicinali potenzialmente utili per trattare malattie rare, affezioni che si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione siano recuperati con le probabili vendite. Sono detti “orfani” proprio perché si ritiene che l’industria farmaceutica non sarebbe disposta a svilupparli alle normali condizioni di mercato³⁹. «Una patologia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi che si presentano su una determinata popolazione sia pari a 5 su 10.000 persone. L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) ha identificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che affliggono un numero compreso tra i 27 e i 36 milioni di cittadini in Europa e circa 350 milioni di individui nel mondo»⁴⁰.

I primi incentivi per lo sviluppo di medicinali orfani sono stati attuati negli Stati Uniti nel 1983 (*Orphan Drug Act*) e in Giappone nel 1993. Con il Regolamento (CE) n. 141/2000⁴¹ anche l’Unione europea si è conformata a tale linea, ritenendo che l’esperienza di tali ordinamenti dimostrasse che l’incentivo più efficace per indurre l’industria ad investire nello sviluppo e nella commercializzazione dei medicinali orfani fosse la prospettiva di ottenere un’esclusiva di mercato per un determinato numero di anni, durante i quali parte degli investimenti potesse essere recuperata (*considerando* n. 8). Oggi, dunque, in UE l’immissione in commercio di un farmaco orfano conferisce allo *sponsor* un periodo di esclusività (vedi *infra* Capitolo 2, par. 3.2.2) di dieci anni successivi all’AIC, durante i quali non possono essere concesse altre autorizzazioni per medicinali analoghi e con le stesse indicazioni terapeutiche. Il Regolamento prevede un meccanismo, gestito dal Comitato per i medicinali orfani (COMP) istituito in seno all’Agenzia europea per i medicinali (EMA), per l’ottenimento della qualifica di “medicinale orfano” ed è altresì stabilito che per l’autorizzazione all’immissione in commercio si debba applicare la procedura centralizzata.

Ulteriore agevolazione riguarda la determinazione del prezzo in quando i «farmaci orfani, ospedalieri o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale sono valutati in via prioritaria», con «la facoltà per l’azienda di presentare la domanda di classificazione e prezzo anteriormente al rilascio della loro autorizzazione all’immissione in commercio»⁴².

³⁹ Come sottolineato in G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit., in realtà sono classificati come orfani anche dei veri e propri *blockbuster* che generano un enorme fatturato. Si veda a tale proposito: OSSERVATORIO FARMACI ORFANI, *VI Rapporto annuale OSSFOR. Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l’equità di accesso ai malati rari*, 2023, da cui emerge, con riferimento all’anno 2021, che i farmaci orfani in Italia rappresentano il 0,03% del consumo farmaceutico, ma che costituiscono il 6,4% della spesa farmaceutica a carico del SSN, per un totale di 1,53 miliardi di euro.

⁴⁰ OSSERVATORIO FARMACI ORFANI, op.cit.

⁴¹ *Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani.*

⁴² AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Farmaci orfani*, <www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-orfani>.

1.3.7. Medicinali biologici

I farmaci biologici hanno fatto ingresso nel mondo scientifico relativamente di recente. Si tratta di medicinali «il cui principio attivo è prodotto o derivato da un organismo vivente, con un meccanismo di azione che agisce soltanto su una singola struttura (che può essere una proteina, un recettore o anche una sequenza di DNA) aumentando l'efficacia della terapia e riducendo, nel contempo, gli effetti indesiderati»⁴³. Appartengono a questa categoria ormoni, enzimi, emoderivati, medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali⁴⁴.

I medicinali biologici si caratterizzano per una complessità strutturale molto maggiore rispetto a quelli tradizionali a sintesi chimica: si consideri, per esempio, che gli atomi di cui si compone un farmaco di origine chimica come l'*Aspirina* sono 21, mentre quelli presenti negli anticorpi monoclonali di origine biologica sono 25.000. Tra i medicinali biologici però si suole distinguere tra *prodotti semplici*, con complessità strutturale, instabilità e modificabilità più limitate (come nel caso dell'ormone della crescita, delle epoetine, dei farmaci G-CSF), e *prodotti complessi* (tipicamente gli anticorpi monoclonali), con più alte probabilità di modificazioni post-traduzionali e più elevate criticità curative⁴⁵.

Un'altra classificazione diffusa è quella tra i *farmaci biologici in senso stretto*, in cui «il principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico»⁴⁶, e i *medicinali biotecnologici*, nei quali il principio attivo è ricavato tramite un processo di produzione biotecnologica, come le tecnologie da DNA ricombinante, l'espressione genica, i metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

A causa della loro complessità, i farmaci biologici si caratterizzano per una variabilità intrinseca delle molecole che comporta una non agevole riproducibilità del processo di produzione, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto. L'Agenzia Italiana del Farmaco indica che «il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che 'il prodotto è il processo di produzione'»⁴⁷. Per tale motivo, «le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare»⁴⁸.

Il Regolamento (CE) n. 726/2004⁴⁹ sottopone alla procedura centralizzata di autorizzazione i medicinali derivati dai taluni procedimenti biotecnologici (tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese

⁴³ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

⁴⁴ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari*, 2018.

⁴⁵ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

⁴⁶ *Ibid.*

⁴⁷ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 43)

⁴⁸ *Ibid.*

⁴⁹ *Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 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.*

cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali). Lo stesso è previsto per i medicinali per terapie avanzate (*Advanced Therapy Medicinal Product*, ATMP), un innovativo prodotto della biotecnologia cellulare e molecolare – soggetto ad un'autonoma disciplina a livello comunitario⁵⁰ – che comprende i farmaci di terapia genica, i farmaci di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale.

Ai *biologics* può essere ricondotta anche la categoria dei farmaci immunologici che, in base alla Direttiva 2001/83/CE, ricomprende ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni e, in particolare, gli agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva, quelli impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità e quelli diretti a provocare l'immunità passiva. Alla nozione di allergeni appartengono i farmaci con lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.

Oltre ad essere una classe di farmaci di notevole interesse a causa dei recenti sviluppi della pandemia di Covid-19, si deve sottolineare che a livello regolamentare i medicinali immunologici sono sottoposti a talune misure peculiari per garantirne la sicurezza e l'efficacia. Per esempio, in sede di attuazione della Direttiva 2001/83/CE, il nostro legislatore ha esercitato una delle opzioni in essa previste: l'articolo 138 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 stabilisce che determinate tipologie di farmaci immunologici debbano essere sottoposte a controllo di stato (con la competenza dell'Istituto Superiore di Sanità), lotto per lotto, prima della loro distribuzione.

1.4. Medicinali equivalenti e biosimilari

1.4.1. Medicinali equivalenti

Ai fini del presente scritto particolare attenzione merita la categoria dei medicinali equivalenti o generici. Si tratta di farmaci che hanno «principio attivo, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, dosaggio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali a un farmaco di riferimento (“di marca”)»⁵¹. Scaduto il brevetto e il periodo di esclusività di mercato (vedi *infra*) in capo all'azienda farmaceutica inventrice (*originator*), gli altri produttori possono ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio per «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»⁵². A tal fine, peraltro, è prevista una semplificazione rispetto all'ordinaria procedura di autorizzazione: dal momento che per i farmaci di riferimento è disponibile un'ampia documentazione sull'efficacia clinica e sulla sicurezza, acquisita grazie

⁵⁰ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004, che ha istituito in seno all'EMA il Comitato per le Terapie Avanzate (Committee for Advanced Therapies, CAT).

⁵¹ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, FAQ - Farmaci equivalenti, luglio 2023, <www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-farmaci-equivalenti>.

⁵² Articolo 10 d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219.

all'uso pluriennale del farmaco nella pratica clinica quotidiana, «i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche non sono richiesti se è possibile dimostrare, attraverso studi di biodisponibilità, la bioequivalenza con il medicinale di riferimento»⁵³.

Le *Guideline on the investigation of bioequivalence* dell'EMA stabiliscono:

two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy. In bioequivalence studies, the plasma concentration time curve is generally used to assess the rate and extent of absorption. Selected pharmacokinetic parameters and preset acceptance limits allow the final decision on bioequivalence of the tested products.

I medicinali equivalenti possono avere eccipienti, colore, forma e periodo di conservazione differenti rispetto al medicinale di riferimento, ciò che non può discostarsi è invece la quantità e la velocità con le quali il principio attivo è rilasciato ed è reso disponibile in circolo nell'organismo (biodisponibilità).

Vantaggio fondamentale dei farmaci generici è il loro prezzo di vendita, molto più basso rispetto a quello del medicinale di riferimento (anche fino al 75% in meno). Tale differenza viene giustificata dal fatto che il produttore non deve sopportare i costi di scoperta e di sviluppo del medicinale e nemmeno l'intero iter delle sperimentazioni precliniche e cliniche che l'azienda *originator* deve realizzare per poter ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio⁵⁴.

Negli ultimi decenni il legislatore nazionale è intervenuto varie volte in materia di prezzo e rimborsabilità dei medicinali equivalenti. Nel 1995 è stata stabilita la riduzione minima del 20% sul prezzo del medicinale di riferimento. Più precisamente, è stata previsto che, se è offerto a un prezzo inferiore almeno del 20% a quello della corrispondente specialità medicinale a base dello stesso principio attivo con uguale dosaggio e via di somministrazione già classificata in classe A, il medicinale generico ottiene automaticamente la medesima classificazione (articolo 3, comma 130 l. 28 dicembre 1995, n. 549⁵⁵). Il decreto Balduzzi (d.l. 13 settembre 2012, n. 158⁵⁶) ha poi disposto che «il generico ed il biosimilare possano essere automaticamente collocati nella classe di rimborso a cui appartiene il medicinale di riferimento, senza contrattazione del prezzo, qualora l'azienda titolare proponga un prezzo che si possa considerare di evidente convenienza per SSN»⁵⁷. Nel 2001, inoltre, per i medicinali a brevetto scaduto è stato stabilito un prezzo massimo di rimborso pari al «prezzo più basso

⁵³ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 50)

⁵⁴ *Ibid.*

⁵⁵ *Legge 28 dicembre 1995, n. 549. Misure di razionalizzazione della finanza pubblica.*

⁵⁶ *Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.*

⁵⁷ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale»⁵⁸

Nonostante il prezzo maggiormente competitivo, i farmaci generici faticano ad affermarsi sul mercato. Anche se «i livelli di prescrizione e di utilizzo di medicinali equivalenti sono progressivamente cresciuti in Italia nel corso degli ultimi anni, permangono ancora differenze significative rispetto a quasi tutti gli altri Stati europei (Germania, Regno Unito) o extraeuropei (Stati Uniti, Canada) e una inspiegabile variabilità interregionale»⁵⁹. Tra gli operatori sanitari e i pazienti permane un certo sospetto verso i generici, ritenuti inferiori in termini di efficacia clinica, di tollerabilità, di qualità, rispetto ai farmaci “originali”, nonostante gli studi scientifici e l’esperienza clinica dimostrino il contrario.

Proprio per questo motivo il legislatore è intervenuto stabilendo alcuni obblighi in capo a medici e farmacisti. In particolare, per questi ultimi è stato previsto l’obbligo (qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l’indicazione della non sostituibilità del prodotto) di consegnare il farmaco avente il prezzo più basso disponibile nel normale ciclo distributivo regionale⁶⁰. Per i medicinali di fascia C, il farmacista è obbligato ad informare il paziente dell’eventuale presenza in commercio di medicinali equivalenti e, su richiesta del cliente, a fornire un medicinale avente prezzo più basso di quello del medicinale prescritto (salvo il caso della clausola di non sostituibilità)⁶¹.

Il medico, d’altro canto, nel prescrivere un farmaco, deve informare il paziente dell’eventuale presenza in commercio di prodotti equivalenti⁶² e nel caso in cui «curi per la prima volta un paziente per una patologia cronica o per un nuovo episodio di una patologia non cronica è tenuto ad indicare nella ricetta la sola denominazione del principio attivo»⁶³, salva la facoltà di identificare anche il marchio del farmaco e di indicarne la non sostituibilità con una sintetica motivazione clinica della propria scelta: in assenza di tali precisazioni aggiuntive, l’individuazione del farmaco tra tutti quelli con lo stesso principio attivo compete al farmacista.

⁵⁸ Articolo 7, comma 1 d.l. 18 settembre 2001, n. 347 (*Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria, convertito con modificazioni dalla L. 16 novembre 2001, n. 405*). La l. 8 agosto 2002, n. 178 (*Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 8 luglio 2002, n. 138, recante interventi urgenti in materia tributaria, di privatizzazioni, di contenimento della spesa farmaceutica e per il sostegno dell’economia anche nelle aree svantaggiate*) ha sostituito la disposizione stabilendo che «i medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione».

⁵⁹ SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA, *Position paper sui farmaci equivalenti*, 2019.

⁶⁰ Articolo 7, comma 3 d.l. 18 settembre 2001, n. 347.

⁶¹ Articolo 1, comma 1 d.l. 27 maggio 2005, n. 87 (*Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, convertito con modificazioni dalla L. 26 luglio 2005, n. 149*).

⁶² Articolo 11, comma 12 d.l. 24 gennaio 2012, n. 1 (*Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività, convertito con modificazioni dalla L. 24 marzo 2012, n. 27*).

⁶³ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

1.4.2. Medicinali biosimilari

Distinti dai farmaci equivalenti sono i biosimilari, ossia quei medicinali biologici *simili* ad un prodotto biologico di riferimento già autorizzato.

È stato evidenziato come «la variabilità naturale e il più complesso processo di produzione dei medicinali biologici non consentono di replicare in maniera esatta la microeterogeneità molecolare»⁶⁴ di tali prodotti, per questo motivo i farmaci biosimilari non possono essere considerati come la loro versione generica. Per quanto concerne l'approvazione regolatoria, non viene qui riprodotta quella deroga fondata sul concetto di bioequivalenza prevista per i farmaci equivalenti, ma si richiede un maggior numero di studi affinché le lievi differenze tra il medicinale biosimilare e quello di riferimento non ne compromettano la sicurezza o l'efficacia.

Come sottolinea l'AIFA, «la normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari»⁶⁵, disciplina presa successivamente come riferimento da diversi Paesi, tra cui Stati Uniti, Canada, Australia e Giappone, nonché dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'UE ha autorizzato il più elevato numero di medicinali biosimilari al mondo, potendo vantare oggi una vasta esperienza di uso e di sicurezza⁶⁶.

Come già sottolineato, l'immissione in commercio dei medicinali prodotti utilizzando le biotecnologie – compresi dunque i biosimilari – è sottoposta alla procedura centralizzata di autorizzazione condotta dall'EMA grazie all'intervento dei comitati scientifici per i medicinali per uso umano e per la sicurezza (*Committee for Medicinal Products for Human use*, CHMP; *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) e i gruppi di esperti sui medicinali biologici (*Biologics Working Party*) e sui medicinali biosimilari (*Biosimilar Working Party*). La valutazione è basata principalmente sulla dimostrazione della *biosimilarità*, che consiste in «un'alta similarità con un medicinale biologico di riferimento in termini di struttura chimica, attività biologica e profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità»⁶⁷. Non sono dunque necessari tutti gli studi registrativi condotti per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del medicinale di riferimento, ma non è nemmeno possibile ottenere l'AIC sulla base della procedura semplificata prevista per i farmaci generici.

Lo sviluppo dei medicinali biosimilari si basa in larga misura su studi di comparabilità che consistono nel confronto diretto con il medicinale di riferimento per escludere l'esistenza di differenze significative a livello di struttura e funzione⁶⁸. L'esercizio di comparabilità è un processo graduale specifico per ciascun prodotto: «le conoscenze tratte dagli studi iniziali di comparabilità della qualità (stadio 1) sono usate per determinare l'entità e il tipo di studi non clinici (stadio 2) e clinici (stadio 3) richiesti nella successiva fase di sviluppo, sempre

⁶⁴ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI E COMMISSIONE EUROPEA, *Medicinali biosimilari nell'UE: Guida informativa per gli operatori sanitari*, 2019.

⁶⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 43)

⁶⁶ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI E COMMISSIONE EUROPEA, op.cit.

⁶⁷ *Ibid.*

⁶⁸ *Ibid.*

allo scopo di escludere differenze a livello di effetti clinici tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento»⁶⁹.

A causa della loro intrinseca variabilità e della complessità delle tecniche di produzione i farmaci biologici e biosimilari sono sottoposti a particolare attenzione in sede di farmacovigilanza, quella fase di controllo della sicurezza dei medicinali successiva alla loro immissione in commercio volta ad individuare e valutare le reazioni avverse. La Direttiva 2010/84/EU specifica che tali farmaci costituiscono una priorità per la farmacovigilanza, stabilendo la loro inclusione nella lista dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale⁷⁰.

Per le stesse ragioni particolare cautela viene mantenuta per quanto concerne l'interscambiabilità dei medicinali biosimilari, ossia la possibilità di «sostituire un medicinale di riferimento con un medicinale biosimilare (o viceversa) o sostituire il medicinale biosimilare con un altro medicinale biosimilare»⁷¹. La decisione in questo caso è riservata alle autorità nazionali, ma le raccomandazioni di fonte comunitaria consigliano di mantenere una certa prudenza. Secondo l'AIFA i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* equivalenti: i biosimilari sono considerati come prodotti intercambiabili con i corrispondenti *originator* di riferimento, ma la scelta spetta sempre al medico prescrittore (c.d. *switch*); ciò che invece non è consentito è la sostituzione automatica da parte del farmacista o del paziente⁷².

Si consideri altresì che «contrariamente a quanto previsto per i farmaci a sintesi chimica, nella dialettica tra biologici *originator* e biosimilari il legislatore comunitario mira a valorizzare il nome commerciale come necessario elemento di differenziazione, ponendo alla base di tale approccio la consapevolezza dell'alterità scientifica di un prodotto biologico *originator* rispetto al proprio biosimilare e della loro infungibilità, soprattutto nelle prime fasi di commercializzazione»⁷³. L'unico ambito in cui la disciplina dei farmaci biosimilari rimane sovrapponibile a quella dei generici è costituito dalla regolamentazione sul prezzo, ove si applicano le medesime norme.

2. Le fasi dello sviluppo dei farmaci

È stato rilevato che «il processo di ricerca e sviluppo di un farmaco è un iter lungo (anche dodici-quindici anni), costoso (1-1.5 miliardi di dollari) e complesso (coinvolge centinaia di persone con diverse competenze e professionalità) e consta di fasi sequenziali che, spesso, in ambiti diversi, possono anche sovrapporsi»⁷⁴.

Fino alla metà del Novecento, la ricerca farmaceutica era fondamentalmente una procedura per tentativi ed errori verso l'identificazione della molecola terapeutica ideale. Si individuava un *lead*, una molecola con un

⁶⁹ *Ibid.*

⁷⁰ Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

⁷¹ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI E COMMISSIONE EUROPEA, op.cit.

⁷² AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 43)

⁷³ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

⁷⁴ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

profilo interessante, mediante screening di centinaia di molecole sintetizzate o isolate da fonti naturali. Il *lead* veniva poi ottimizzato attraverso modifiche strutturali, per esempio sostituendo atomi o gruppi funzionali, secondo la fantasia, l'intuito e l'esperienza del chimico⁷⁵. A partire dagli anni Sessanta vengono introdotti metodi statistici nello studio delle correlazioni struttura-attività (*Quantitative Structure Activity Relationships*, QSAR), e dagli anni Ottanta le tecnologie informatiche diventano un elemento cruciale nella ricerca farmaceutica. Nascono tecniche computazionali come la modellistica molecolare (*Molecular Modelling*), che «consentono di analizzare strutture di composti prima della loro sintesi, di manipolarli in tempo reale e di simulare l'interazione tra il farmaco e il suo bersaglio macromolecolare (*target*)»⁷⁶, ma anche banche dati contenenti centinaia di migliaia di molecole che possono essere sottoposte a *screening* su vasta scala (*High Throughput Screening*, HTS) per individuare i migliori *lead*.

Il processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) – spesso denominato con la locuzione inglese *Research and Development* (R&D) – si compone di diverse fasi: dalla (i) fase di ricerca in senso stretto (c.d. *drug discovery*), volta all'individuazione di una molecola potenzialmente utile nella cura o prevenzione di una malattia, si passa allo (ii) sviluppo preclinico, con le prime indagini *in vitro* e *in vivo* con l'obiettivo di definirne le caratteristiche farmaco-tossicologiche e la sicurezza d'impiego, ed infine alla (iii) fase dello sviluppo clinico in cui il medicinale sperimentale viene testato sull'uomo ai fini dell'ottenimento (iv) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.1. Drug discovery

Alcuni farmaci sono «il risultato di grandi scoperte, altri il frutto di un'idea geniale o di osservazioni sorprendenti e inaspettate che non fanno parte degli obiettivi di una ricerca, ma sono avvenute per 'serendipità'»⁷⁷. Ogni anno aziende farmaceutiche e biotecnologiche, medici e ricercatori, esaminano decine di migliaia di sostanze per verificarne il potenziale curativo; solo un numero limitato di queste si rivelerà abbastanza promettente per essere sperimentato sui pazienti, e solo una frazione ancora più piccola riuscirà a conseguire risultati tali da poter essere immessa sul mercato⁷⁸.

Uno dei momenti più creativi del processo di Ricerca e Sviluppo è la fase di *drug discovery* in cui al ricercatore – svincolato da rigidi protocolli, procedure e linea guida – si richiede di saper stabilire correlazioni non previste e non prevedibili, di cogliere e interpretare segnali deboli e di sfruttare eventuali casi di *serendipity*⁷⁹.

La ricerca può essere schematizzata in diverse sottofasi (*Fig. 1*): la definizione di un obiettivo terapeutico (*target*), lo *screening* di molecole

⁷⁵ *Ibid.*

⁷⁶ *Ibid.*

⁷⁷ R. GATTA, op.cit.

⁷⁸ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Dal laboratorio al paziente: il viaggio di un medicinale valutato dall'EMA*, EMA/103813/2018 Rev. 1, 2020

⁷⁹ R. GATTA, op.cit.

potenzialmente attive (*hit*) sul *target* in questione, l'individuazione e l'ottimizzazione della molecola più promettente (*lead*) su cui proseguire lo studio.

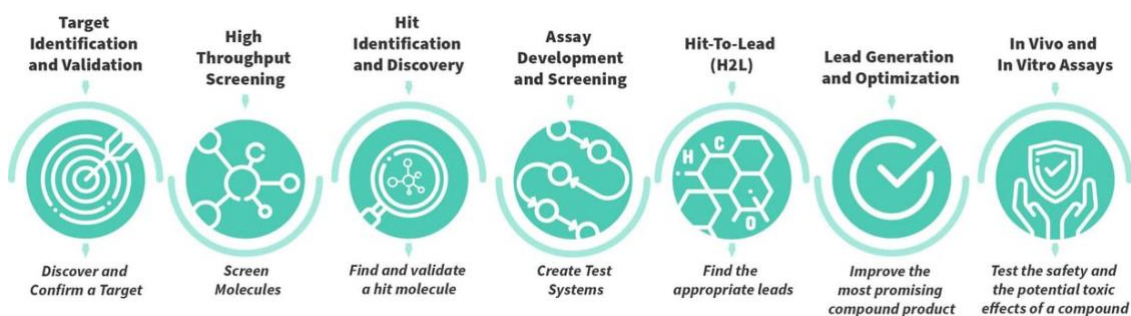


Figura 1: Le fasi della drug discovery. Fonte: Biobide⁸⁰.

2.1.1. Identificazione e validazione del *target*

Il primo passaggio consiste nell'identificazione di un "*target*" o "bersaglio farmacologico", inteso come area terapeutica o specifica patologia su cui focalizzare lo studio. Spesso a tal fine vengono consultati *database* o pubblicazioni scientifiche, specie al fine di pervenire alla necessaria approfondita conoscenza della patogenesi della malattia in questione per poter individuare una cellula o struttura molecolare da colpire. A seconda della patologia il bersaglio può essere, per esempio, una proteina difettosa, un microrganismo, un segnale biochimico malfunzionante, un legame molecolare alterato⁸¹.

Una volta individuato il *target*, i ricercatori verificano la sua idoneità a rispondere a potenziali farmaci (*druggability*), ossia la possibilità che esso stabilisca un legame con un principio attivo provocando un beneficio terapeutico per il paziente.

In questa fase, dunque, i ricercatori e l'azienda farmaceutica individuano un bisogno insoddisfatto, specificamente l'assenza di un farmaco adatto per la cura di una determinata patologia ovvero la presenza di farmaci che provocano effetti collaterali inaccettabili o che non possono essere assunti da certi pazienti. Chiaramente, in questa sede un ruolo fondamentale è rappresentato dall'interesse economico dell'azienda, la quale sarà tanto più propensa a procedere con lo sviluppo del farmaco quanto maggiore sarà la possibilità di ottenere profitti dalla sua eventuale commercializzazione⁸².

2.1.2. Screening e identificazione delle molecole "*hit*"

Il passaggio successivo consiste nell'identificazione di una selezione di molecole attive sul bersaglio farmacologico, individuate tramite le tecniche di

⁸⁰ BIOBIDE, *The drug discovery process: what is it and its major steps*, <blog.biobide.com/the-drug-discovery-process>.

⁸¹ SALUTE LAZIO - SISTEMA SANITARIO REGIONALE, *Come nasce un farmaco*, <www.salutelazio.it/come-nasce-un-farmaco>.

⁸² ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Realizzare un farmaco. Fase 1: Pre-scoperta*, EUPATI Toolbox, 3 agosto 2015, <toolbox.eupati.eu/resources/realizzare-un-farmaco-fase-1-pre-scoperta/?lang=it>.

screening, attraverso le quali elevati numeri di entità chimiche vengono analizzate per valutarne la capacità di interagire con il *target*.

Tradizionalmente il processo di R&S dei farmaci seguiva un iter diverso. Nella c.d. farmacologia classica (detta anche *phenotypic drug discovery*, PDD) i farmaci venivano scoperti tramite l'osservazione degli effetti sul paziente senza un'approfondita conoscenza del meccanismo di azione molecolare. Con l'avvento della biologia molecolare negli anni Ottanta e il sequenziamento del genoma umano nel 2001, la ricerca si è spostata verso il modello della *target-based drug discovery*, qui in esame⁸³.

Individuato il bersaglio farmacologico si passa ad una analisi estensiva delle molecole e dei composti presenti nelle *library* chimiche con l'obiettivo di individuare quelle con una potenziale interazione positiva. Diverse sono le metodologie attraverso le quali il processo di *screening* può avere luogo, una delle principali è l'*High Throughput Screening* (HTS), un sistema che combina l'automazione, la robotica, l'informatica e altre tecnologie per testare grandi quantità di molecole (decine di migliaia al giorno) e identificare quelle che interagiscono con il *target* nella maniera desiderata, i c.d. *hit*⁸⁴. Un metodo più avanzato è rappresentato dall'*High Content Screening* (HCS), basato su una tecnica microfluidica che permette di migliorare la velocità dell'analisi – raggiungendo l'ordine delle 10⁸ reazioni enzimatiche in 10 ore – con costi inferiori rispetto ai sistemi di *screening* robotizzati. Vi è poi la possibilità di ricorrere allo *screening* virtuale (SV), che consente di evitare la sintesi materiale delle molecole, tipica dell'HTS, attraverso un'indagine delle *library* chimiche tramite complessi software informatici in grado di individuare quelle sostanze che promettono un'interazione positiva con il *target*. In modo analogo opera il metodo dello *screening in silico* il quale consente di descrivere fenomeni di natura chimico-biologica in una simulazione matematica al computer invece che in provetta o in un essere vivente⁸⁵.

Si consideri infine che, anziché analizzare numerose molecole già incluse nei *database* alla ricerca di quella più appropriata per il *target*, i ricercatori possono anche utilizzare il metodo della *rational drug discovery*, ossia creare un composto specifico per il bersaglio che intende colpire⁸⁶.

⁸³ Cfr. F. VINCENT *et al.*, *Phenotypic drug discovery: recent successes, lessons learned and new directions*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 21, n. 12, 2022, pp. 899–914; D. SWINNEY, J. ANTHONY, *How were new medicines discovered?*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 10, n. 7, 2011, pp. 507–19 rilevano come negli ultimi anni lo sviluppo fenotipico sta ricevendo una rinnovata attenzione da parte degli studiosi, soprattutto da coloro che evidenziano i scarsi risultati ottenuti con la strategia *target-based*: «*modern phenotypic drug discovery, which combines the original concept with modern tools and strategies, has re-emerged over the past decade to systematically pursue drug discovery based on therapeutic effects in realistic disease models*».

⁸⁴ E. NOVELLINO *et al.*, *op.cit.* Negli ultimi anni, peraltro, questa tecnologia è stata oggetto di un notevole sviluppo, tanto che si parla oggi di sistemi di *ultra-high throughput screening* (uHTS) che garantiscono maggiori capacità e misurazioni delle interazioni biochimiche più precise.

⁸⁵ *Ibid.*

⁸⁶ SALUTE LAZIO - SISTEMA SANITARIO REGIONALE, *op.cit.*

2.1.3. Hit-to-Lead

Fondamentale è la fase *Hit-To-Lead* (H2L) in cui ciascun *hit* viene testato e saggiato e il più promettente (il c.d. *lead*) viene scelto come oggetto di sviluppo. Vengono utilizzate a tale fine tecniche *in vitro* e tecnologie informatiche per operare una scrematura delle varie molecole individuate nelle fasi precedenti, selezionando solo quelle più qualificate. Anche in questa sede si ricorre alle metodologie di screening quali l'*High-Throughput Screening*, l'*affinity selection* (AS) di grandi database chimici, strategie di *fragment-based drug discovery* (FBDD) e l'impiego di *target-focused library*⁸⁷.

Nella fase H2L vengono esplorate le caratteristiche chimiche e biologiche delle molecole per poter eliminare quelle senza prospettive di sviluppo e migliorare le restanti in modo che i tempi e i costi della ricerca siano diminuiti. L'obiettivo è dunque quello di individuare una serie di *hit* che siano dei buoni candidati per passare al successivo stadio di *lead optimization* ed essere sottoposti poi agli studi preclinici e clinici. Sebbene ciascun programma di ricerca presenti le proprie esigenze specifiche, tendenzialmente durante il procedimento di *Hit-to-Lead* vengono rilevate alcuni caratteri delle molecole quali la potenza, la selettività, la solvibilità, la permeabilità, la stabilità metabolica, l'inibizione del Citocromo P450, la farmacocinetica⁸⁸ e vengono altresì eseguiti studi sulla relazione struttura-attività (*structure-activity relationship*, SAR)⁸⁹.

2.1.4. Ottimizzazione del lead

Individuato il composto guida (*lead compound*), si procede alla sua ottimizzazione al fine di pervenire al miglior candidato per la fase di studi preclinici. Il *lead* viene sottoposto alla manipolazione di diversi parametri con l'obiettivo in particolare di rafforzare il profilo delle proprietà farmacocinetiche e di tossicità (c.d. ADMET: Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione, Tossicità), nonché l'attività, potenza e selettività della molecola. Per poter valutare prontamente il progresso del composto devono essere generati dati rigorosi e critici, in modo preciso e tempestivo. Maggiore è la qualità dei candidati per la fase preclinica, maggiore è la probabilità di successo e di avanzamento allo sviluppo clinico⁹⁰.

2.2. Studi preclinici

È necessario precisare che il percorso di *drug discovery* sin qui descritto è frutto di una semplificazione utile ai fini della comprensione dei vari passaggi che portano alla nascita di un farmaco. La ricerca farmaceutica è in realtà un processo molto più complesso in cui le varie fasi si sovrappongono le une con le

⁸⁷ Cfr. BIOBIDE, op.cit.

⁸⁸ D.B. KITCHEN, M. WOLF, *Hit-to-Lead in Drug Discovery*, Drug Target Review, 4 settembre 2016, <www.drugtargetreview.com/article/33018/hit-to-lead-in-drug-discovery/>.

⁸⁹ IRBM, *Hit to Lead*, <www.irbm.com/drug-discovery/hit-to-lead/>.

⁹⁰ Cfr. S.K. ASHENDEN, *Lead optimization*, in *The era of artificial intelligence, machine learning, and data science in the pharmaceutical industry*, Elsevier, 2021, pp. 103–17; IRBM, *Lead optimization*, <www.irbm.com/drug-discovery/lead-optimization/>.

altre, in cui si procede per tentativi e spesso si ritorna sui propri passi per poter raggiungere risultati migliori (Fig. 2).

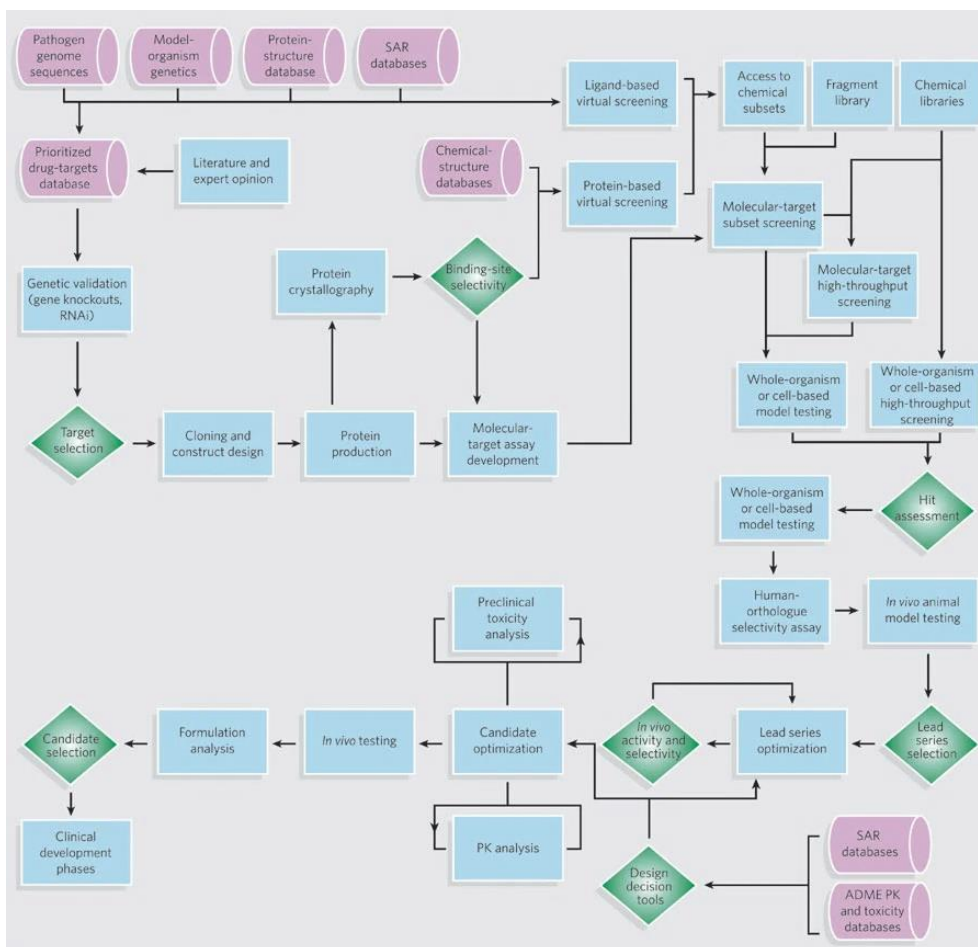


Figura 2: "Drug discovery: From the genome to the clinic". Fonte: Nature⁹¹.

Conclusa la fase di ricerca in senso stretto, l'*optimized lead* (con un eventuale *backup lead*) entra nella fase dello sviluppo preclinico (o "non clinico")

⁹¹ A.L. HOPKINS *et al.*, *Mission possible*, in *Nature*, vol. 449, n. 7159, 2007, pp. 166–69: «*Drug discovery consists of discrete decision stages (diamonds), with iterative experimentation at each step (boxes). The early stage involves identifying 'hits' by exploiting information (cylinders) from the biochemical properties and genome sequence of an organism in a lead-discovery strategy. Proteins that are found to be essential by chemogenomic analysis and are predicted to have promising drug-like properties can be prioritized for genetic validation. Suitable molecular-screening assays for validated targets are subset screening (10–1,000 compounds), fragment screening (1,000–2,000 compounds) and high-throughput screening (10,000–1,000,000 compounds). Chemoinformatics and 'virtual' screening methods can be used on selected subsets of compounds from various databases and then tested before scaling up an assay for high-throughput screening. Hits that pass this step can then be assessed for efficacy, selectivity and druggability. Successful hit compounds are then usually clustered into chemical series, which need to be chemically optimized into lead compounds with suitable efficacy and selectivity. Lead compounds are then optimized for their pharmaceutical properties (absorption, distribution, metabolism and excretion; ADME) and absence of overt drug toxicity. This is an iterative, time-consuming process of medicinal-chemistry design, which is assisted by design-decision tools. Ideally, several lead series are run in parallel to increase the overall chance of success. PK, pharmacokinetics; RNAi, RNA interference; SAR, structure–activity relationships*».

in cui, grazie a studi *in vivo* (su organismi viventi) e *in vitro* (in provetta), vengono analizzate le reazioni che il prodotto provoca sull'organismo e sui suoi diversi componenti, inclusi gli effetti collaterali e le soglie di tollerabilità, per poterne stabilire il dosaggio. In questo stadio della sperimentazione si valuta altresì la brevettabilità del composto e in generale l'eventuale interazione con diritti di proprietà intellettuale altrui e si verifica che sia disponibile un quantitativo sufficiente di farmaco per gli studi clinici oggetto della fase successiva⁹². Questa fase ha inizio «con la decisione aziendale di portare il *lead* in sviluppo non clinico e si conclude, in caso positivo, con l'autorizzazione delle competenti Autorità Regolatorie e dei comitati etici a somministrare il prodotto all'uomo»⁹³, mentre nel caso in cui venga riscontrata la tossicità o l'inefficacia del composto si procede con l'interruzione degli studi o l'avvio di nuove ricerche (*follow up*).

Lo sviluppo preclinico prende avvio generalmente da una serie di studi *in vitro* per poter meglio comprendere le caratteristiche della sostanza da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. A questo proposito, il composto viene testato in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi presso laboratori altamente specializzati. Soltanto se in questa sede emergono potenziali effetti terapeutici si potrà passare alla sperimentazione sugli animali (*in vivo*) che ha lo scopo di verificare se l'efficacia della sostanza dimostrata *in vitro* possa essere confermata in specifici modelli animali di malattie umane. Ulteriore finalità degli studi *in vivo* è quella «di fornire dati preliminari sul comportamento della molecola sperimentale una volta presente nell'organismo in termini di assorbimento, distribuzione all'interno dei tessuti, metabolismo ed escrezione (farmacocinetica) e di dimostrare l'effettiva sicurezza prima di iniziare la sperimentazione nell'uomo (tossicologia)»⁹⁴.

Gli studi preclinici devono essere eseguiti nel rispetto di dettagliate linee guida provenienti da diversi soggetti istituzionali come l'EMA⁹⁵, l'ICH⁹⁶ e l'OCSE. Per consentire l'individuazione degli operatori coinvolti in ogni fase, la registrazione di tutti i dati, risultati ed elaborazioni, nonché la verifica indipendente dei risultati, garantendone qualità, credibilità e tracciabilità nel tempo, la *Good Laboratory Practice* (GLP)⁹⁷ dell'OCSE, stabilisce che tutte le fasi

⁹² MYMEDBOOK, *Come nasce un farmaco: dagli studi clinici alla farmacovigilanza*, 13 febbraio 2020, <www.mymedbook.eu/come-nasce-un-farmaco/>.

⁹³ SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA FARMACEUTICA, *Sviluppo preclinico di molecole farmaceutiche: Intervista al Dott. Domenico Barone*, 24 maggio 2016, <simef.it/index.php?option=com_content&view=article&id=74&Itemid=332&lang=it#ilpersonaggio>.

⁹⁴ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, <www.aifa.gov.it/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>.

⁹⁵ Cfr. AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Non-clinical guidelines*, 13 maggio 2020, <www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical-guidelines>.

⁹⁶ La Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH) è un'organizzazione internazionale che riunisce le autorità di regolamentazione dei farmaci di Europa, Stati Uniti, Giappone e altri Paesi insieme agli esperti dell'industria farmaceutica al fine di emanare linee guida armonizzate (<www.ich.org>).

⁹⁷ La *Good Laboratory Practice* (GLP), o Buona Pratica di Laboratorio (BPL), viene elaborata dall'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) dalla fine degli anni Settanta ed è stata sin da subito recepita dal legislatore europeo; oggi se ne occupano la *Direttiva*

dello studio devono essere descritte in protocolli dedicati, devono essere realizzate, registrate, ispezionate e archiviate da personale adeguatamente preparato e relazionate in report; la documentazione deve essere conservata in archivio con accesso controllato.

Un'altra delicata questione affrontata dalle regolamentazioni riguarda il tema etico della cura degli animali da laboratorio, indispensabili per le sperimentazioni *in vivo*. L'Unione europea ha adottato una prima disciplina nel 1986, poi sostituita dalla Direttiva 2010/63/UE⁹⁸ attualmente in vigore, da cui emerge che «benché sia auspicabile sostituire nelle procedure l'uso di animali vivi con altri metodi che non ne prevedano l'uso, l'impiego di animali vivi continua ad essere necessario per tutelare la salute umana e animale e l'ambiente». La normativa UE cerca di promuovere lo sviluppo di approcci alternativi e altresì di garantire un elevato livello di protezione degli animali secondo i principi, sanciti a livello internazionale, della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento. La Direttiva prende atto delle preoccupazioni etiche nell'opinione pubblica circa l'uso di animali e richiede che essi siano trattati come creature senzienti e che il loro utilizzo sia limitato ai settori che possono giovare in ultimo alla salute degli uomini e degli animali o all'ambiente e in cui non siano disponibili alternative non animali⁹⁹.

Durante lo sviluppo preclinico vengono analizzati diversi profili del composto individuato e in particolare vengono effettuati studi di tossicologia, di genotossicità e test di mutagenesi, studi di farmacodinamica e di farmacocinetica. A seconda dello specifico composto studiato si possono poi rendere necessari approfondimenti ulteriori.

2.2.1. Studi di Tossicologia

Gli esami tossicologici analizzano da un punto vista qualitativo e quantitativo gli effetti tossici delle sostanze. In questa sede viene stabilito il profilo di tossicità del prodotto, identificando i possibili effetti dannosi, gli organi soggetti a tossicità e la reversibilità degli effetti avversi e viene altresì determinata la dose del farmaco da somministrare nei test successivi. La sperimentazione si svolge generalmente su due specie animali, inizialmente su roditori (topi o ratti) e successivamente su specie più grandi, come i cani.

Con gli studi di tossicità si determina la misura della finestra terapeutica, ossia la differenza tra la dose efficace e la massima dose tollerata in base all'esposizione al prodotto. I parametri che vengono identificati sono: la massima

2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004 concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio e la Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche.

⁹⁸ *Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.*

⁹⁹ Cfr. E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.: «Nella pianificazione di un progetto pre-clinico devono essere rispettate le richieste della cosiddetta 'regola delle 3R': *Replace*, vale a dire usare metodi che evitano/rimpiazzano l'uso di animali; *Reduce*, ossia usare metodi che minimizzano il numero di animali usati in ricerca; *Refine*, cioè usare metodi che minimizzano la sofferenza degli animali e migliorare il loro benessere».

dose tollerata (*maximum tolerated dose*, MTD), il *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL), ossia il più basso livello di esposizione a un farmaco in cui si osserva un effetto, e il *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), cioè il più alto livello di esposizione in cui non si osservano effetti tossici¹⁰⁰.

A seconda della durata della somministrazione e dello specifico obiettivo della ricerca si distinguono:

a) *studi di tossicità acuta*, in cui si effettua una somministrazione unica della sostanza studiata e i soggetti vengono osservati per due settimane (registrandone eventuale mortalità, natura e intensità dei fenomeni tossici, clinici e comportamentali) e poi sottoposti a necropsopia. Tra gli scopi principali vi è quello di identificare l'effetto tossico specifico e i bersagli biologici, nonché individuare le dosi da somministrare nei test successivi;

b) *studi di tossicità a medio termine*, in cui la somministrazione è giornaliera e commisurata alla durata della somministrazione prevista in terapia umana, solitamente 2-4 settimane (sub-acuta) o 13 settimane (sub-cronica). L'analisi si effettua su almeno tre gruppi di studio (oltre al gruppo di controllo) con diversi dosaggi ed ha lo scopo di definire i parametri di LOAEL e NOAEL, ma comprende eventualmente anche l'esame dei formulati per verificare l'esattezza della dose somministrata, esami di tossico-cinetica per dimostrare l'assorbimento del prodotto, esami di immuno-tossicologia per valutare la risposta immunitaria;

c) *studi di tossicità cronica*, dalla durata di 6 mesi nel roditore e dai 6-9 ai 12 mesi nei non roditori, con una somministrazione a frequenza giornaliera con le stesse modalità previste per la terapia umana. Anche qui vengono eseguite una serie di osservazioni funzionali, nonché analisi sui formulati, esami di tossico-cinetica e sulla formazione di anticorpi. Al termine del test, gli animali vengono sottoposti a esame autoptico, tranne una parte di essi che viene tenuta in vita e sotto osservazione per 1-2 mesi per verificare la reversibilità degli effetti tossici;

d) *studi di cancerogenesi*, che riguardano la valutazione del potenziale tumorigenico del prodotto. Questi test hanno una lunga durata, dai 18 ai 24 mesi, e si svolgono in particolare quando la somministrazione sull'uomo avrà durata pari o superiore ai sei mesi, quando la classe farmacologica della sostanza in esame risulta sospetta, quando la sostanza si accumula nell'organismo o quando almeno un test di mutagenesi abbia dato un risultato dubbio. Trattandosi di una sperimentazione lunga, si andrà incontro alla normale senescenza dell'animale, in ogni caso i soggetti sopravvissuti verranno sacrificati e sottoposti a esame istopatologico.

e) *studi di tossicologia riproduttiva e dello sviluppo*, che si articolano in tre fasi: (i) studi di fertilità femminile e maschile, (ii) studi di sviluppo embrio-fetale o teratogenesi, (iii) studi di sviluppo peri- e post-natale. Vengono analizzati parametri quali: lo sviluppo dei gameti, l'impianto dell'embrione, lo sviluppo degli organi e degli arti nei feti, la nascita, l'allattamento e la capacità riproduttiva delle nuove generazioni (F1 e F2). La somministrazione è generalmente giornaliera, mentre la durata del trattamento varia a seconda dello studio (talora è protratta fino alla generazione F2). Non è necessaria la conclusione di tutte le fasi della

¹⁰⁰ *Ibid.*

tossicologia riproduttiva per poter passare alla fase di sperimentazione clinica, in determinati casi per esempio è sufficiente uno studio di sviluppo embrio-fetale¹⁰¹.

2.2.2. Studi di genotossicità e test di mutagenesi

L'obiettivo degli studi di genotossicità è quello di individuare possibili interazioni della sostanza esaminata con il DNA o i cromosomi. Generalmente, infatti, lo studio comprende un test di mutagenesi *in vitro* (test di Ames) eseguito su batteri, un test *in vitro* su cellule di mammiferi per valutare il danno cromosomico ed infine un test *in vivo* per verificare il danno cromosomico utilizzando cellule emopoietiche di roditori¹⁰².

Le sostanze risultate mutagene in una o più di queste analisi vengono tendenzialmente escluse dall'ulteriore sviluppo in quanto sono considerate potenzialmente cancerogene e/o teratogene. Più precisamente però si deve osservare che il risultato positivo ad uno dei test in esame non si traduce necessariamente in un rischio per l'uomo. Gli studi meccanicistici potrebbero per esempio dimostrare che una simile risposta non si verificherebbe nelle cellule umane o che la concentrazione di sostanza necessaria affinché si verifichi un tale danno non è ipotizzabile nel contesto clinico. Si consideri che per molti dei medicinali attualmente in commercio è stato rilevato un risultato positivo in sede di studio di genotossicità (un esempio è l'*Aspirina*), senza che questo si sia tradotto in un rischio – o perlomeno un rischio noto – per l'uomo¹⁰³.

2.2.3. Studi di farmacodinamica

Gli studi di farmacodinamica (PD) primaria hanno l'obiettivo di determinare in che modo la sostanza oggetto d'esame provoca la reazione dell'organismo (efficacia), mentre quelli di farmacodinamica secondaria mirano ad individuare il modo in cui essa agisce su altri aspetti dell'organismo, diversi dall'elemento *target*. Questi test possono essere eseguiti *in vivo* e/o *in vitro* oppure possono essere sostituiti dalle informazioni provenienti dalla letteratura scientifica già pubblicata¹⁰⁴. Solitamente includono l'analisi di profili quali: l'interazione con il *target*, l'affinità e l'occupazione recettoriale, l'inibizione enzimatica, la risposta cellulare, la durata e la reversibilità degli effetti, la relazione dose-risposta¹⁰⁵.

Vengono ricondotti a questo ambito anche gli studi di farmacodinamica generale o *safety pharmacology* il cui obiettivo è identificare effetti indesiderati – dunque le potenziali proprietà farmacologiche estranee all'indicazione prevista – sulle funzioni fisiologiche primarie, in particolare sul sistema nervoso centrale e

¹⁰¹ *Ibid.* Cfr. L.D. EDWARDS *et al.*, *Principles and practice of pharmaceutical medicine*, 2° ed., Wiley, 2007; EUPATI, *Sviluppo preclinico: tipi di studio preclinico (non clinico)*, EUPATI Toolbox, 8 luglio 2015, <toolbox.eupati.eu/resources/sviluppo-preclinico-tipi-di-studio-preclinico-non-clinico/?lang=it>.

¹⁰² EUPATI, *Genotoxicity study*, EUPATI Toolbox, 27 marzo 2020, <toolbox.eupati.eu/glossary/genotoxicity-study/>

¹⁰³ L.D. EDWARDS *et al.*, *op.cit.*

¹⁰⁴ EUPATI, *op.cit.* (n. 100)

¹⁰⁵ E. CABALLERO-GARRIDO *et al.*, *Preclinical regulatory approach before clinical development and marketing authorization of medicinal products in the European Union*, Agenzia spagnola dei Farmaci e dei Prodotti sanitari (AEMPS), 2019.

sui sistemi cardiovascolare e respiratorio (ma spesso anche sul funzionamento renale e sull'apparato gastrointestinale)¹⁰⁶. A questo proposito, le linee guida richiedono l'esecuzione di un *core battery* di esami tra cui: «il test comportamentale di Irwin per valutare gli effetti della molecola sul sistema nervoso; studi di telemetria per valutare gli effetti sul sistema cardiovascolare e, associato a un pletismografo, anche sul sistema respiratorio»¹⁰⁷. A seconda della tipologia della molecola si potrebbero rendere necessari approfondimenti ulteriori, specialmente nel caso in cui essa agisca su apparati specifici. Attraverso gli studi di *safety pharmacology*, si è in grado di identificare le proprietà farmacodinamiche indesiderate della sostanza, di valutare gli effetti farmacodinamici e patofisiologici avversi e di investigare i meccanismi di funzionamento dei parametri osservati¹⁰⁸.

2.2.4. Studi di farmacocinetica

Gli studi di farmacocinetica (PK) analizzano con metodologie altamente specializzate la dinamica di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione (ADME)¹⁰⁹ della sostanza in esame. Tramite la misura della concentrazione del farmaco nel sangue, nelle urine o nei tessuti nel tempo, si analizza il modo in cui un farmaco è gestito dall'organismo, le sue interazioni con le strutture biologiche e la sua compartimentazione tissutale. «I modelli scientifici e matematici basati su queste informazioni contribuiscono a comprendere e prevedere il percorso del farmaco e dei suoi metaboliti all'interno dell'organismo. Questo consente agli scienziati di valutare il rapporto tra gli effetti benefici e quelli tossici del farmaco, come pure di prevedere la sicurezza e la tollerabilità del farmaco stesso nei soggetti umani. I dati raccolti nel corso degli studi farmacocinetici sono quindi essenziali per la determinazione degli schemi di dosaggio nelle sperimentazioni cliniche»¹¹⁰.

Se nelle prime fasi dello sviluppo del farmaco risultano cruciali i parametri dell'assorbimento e dell'escrezione, negli stadi più avanzati è fondamentale conoscere la distribuzione tissutale e la presenza di metaboliti. Le informazioni ricavate tramite queste analisi consentono altresì ai ricercatori di verificare se le specie animali scelte per le sperimentazioni precliniche siano adeguate, ossia se si tratta di modelli rappresentative del metabolismo del farmaco nell'organismo umano.

Connessi agli studi di farmacocinetica sono gli esami di tossicocinetica (TK), utilizzati per descrivere l'esposizione sistematica raggiunta negli animali e la sua relazione con la dose e i tempi di somministrazione negli studi di tossicità¹¹¹. I

¹⁰⁶ Cfr. L.D. EDWARDS *et al.*, op.cit.

¹⁰⁷ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁰⁸ E. CABALLERO-GARRIDO *et al.*, op.cit.

¹⁰⁹ L'*assorbimento* indica il modo in cui il farmaco entra nell'organismo; la *distribuzione* si riferisce al modo in cui il farmaco si distribuisce nell'organismo; il parametro del *metabolismo* riguarda il modo in cui l'organismo modifica chimicamente il farmaco; ed infine, l'*escrezione* indica il modo in cui l'organismo elimina il farmaco. Cfr. EUPATI, *Principi fondamentali della farmacologia*, EUPATI Toolbox, 29 settembre 2015, <toolbox.eupati.eu/resources/principi-fondamentali-della-farmacologia/?lang=it>.

¹¹⁰ *Ibid.*

¹¹¹ E. CABALLERO-GARRIDO *et al.*, op.cit.

parametri che rilevano in questa sede sono: la durata e la concentrazione della sostanza presso il sito d'entrata, il tasso e la quantità che può essere assorbito, la distribuzione nell'organismo e la concentrazione presso siti specifici, l'efficienza metabolica e la natura dei metaboliti, la capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di passare attraverso le membrane cellulari e di entrare in contatto con specifiche componenti cellulari come il DNA, la quantità e la durata della conservazione della sostanza (o dei suoi metaboliti) nei tessuti dell'organismo, il tasso e i siti di escrezione¹¹². I dati sono generalmente ottenuti tramite studi di tossicologia a dose ripetuta dalla durata di 90 giorni, durante i quali viene misurata la concentrazione di plasma nel sangue (tipicamente il primo giorno di somministrazione e al termine del test)¹¹³.

2.3. Studi clinici

Nel caso in cui lo studio preclinico si concluda con esito positivo, il processo di ricerca e sviluppo del medicinale potrà procedere con la fase clinica che consiste in una serie di studi condotti su soggetti umani volti a testare la sicurezza e l'efficacia del nuovo trattamento.

Il Regolamento (UE) n. 536/2014¹¹⁴ definisce gli studi clinici come «qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a: a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali; b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali»¹¹⁵.

L'origine storica delle sperimentazioni cliniche viene generalmente individuata in un episodio accaduto nel XVIII secolo: uno studio condotto da James Lind, medico scozzese e membro della *Royal Navy*, nel 1747 su dodici pazienti affetti da scorbuto a bordo della *H.M.S. Salisbury*. Oltre ad avvicinare la comunità scientifica alla scoperta dell'origine e della cura di tale patologia (provocata da una carenza di vitamina C), ciò che rese lo studio di Lind diverso dalle esperienze passate fu la rigorosa metodologia adottata. L'esperimento fu condotto tramite la suddivisione di dodici soggetti, inclusi nella ricerca sulla base di criteri uniformi, in sei coppie e la somministrazione della medesima dieta, fatto salvo il materiale di sperimentazione, diverso per ciascuna di esse¹¹⁶.

¹¹² EUPATI, *Tossicocinetica*, EUPATI Toolbox, 17 agosto 2020, <toolbox.eupati.eu/glossary/tossicocinetica/?lang=it#>.

¹¹³ L.D. EDWARDS *et al.*, *op.cit.*

¹¹⁴ *Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.*

¹¹⁵ Articolo 2, paragrafo 2 Regolamento (UE) n. 536/2014. Il Regolamento si applica alle sole "sperimentazioni cliniche", ossia quegli studi clinici che soddisfano una delle tre condizioni: «a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica». In questo modo viene esclusa dalla disciplina la categoria degli studi osservazionali o non interventistici che valutano gli effetti del farmaco sulla popolazione terapeutica successivamente alla sua commercializzazione.

¹¹⁶ L.D. EDWARDS *et al.*, *op.cit.*

L'accento sul metodo è ciò che ancora oggi caratterizza la materia dei *trial* clinici, oggetto di una dettagliata ed esaustiva disciplina di «diritto positivo, in gran parte recepita da regolamentazioni riconosciute a livello internazionale, mirata proprio ad accertare con criteri oggettivi la credibilità e la validità di trattamenti terapeutici innovativi, soprattutto in una prospettiva di tutela dei pazienti»¹¹⁷.

Fino agli anni 2000 la materia era principalmente disciplinata tramite fonti di *soft law* con una ritrazione da parte del legislatore, che si limitava a prendere atto di una regola tecnica di provenienza esterna. La normazione era rappresentata da una sovrapposizione di disposizioni provenienti da organismi pubblici e privati, da cui scaturiva la produzione di standard tecnici, che potevano poi essere recepiti nell'ordinamento in modo vincolante¹¹⁸. A tale proposito, particolarmente rilevante era – e tuttora è – la *Good Clinical Practice* (GCP), elaborata a partire dal 1996 dall'ICH e da allora revisionate diverse volte. Si tratta del principale riferimento per la progettazione, conduzione, esecuzione, monitoraggio, verifica, registrazione, analisi degli studi clinici, con l'obiettivo di garantire l'attendibilità e l'accuratezza dei dati e dei risultati e la salvaguardia dei diritti, dell'integrità e della riservatezza dei soggetti partecipanti¹¹⁹. Da un punto di vista etico, invece, di fondamentale importanza è la Dichiarazione di Helsinki¹²⁰ adottata dall'Associazione Medica Mondiale (*World Medical Association*, WMA) nel 1964 e da allora emendata diverse volte. Come afferma il suo primo articolo, si tratta di uno *statement* di principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana e su altri dati identificabili; in particolare la Dichiarazione si occupa dei temi del consenso informato e del ruolo dei comitati etici di ricerca.

A partire dagli anni 2000, «l'accresciuta percezione del rischio connesso agli studi clinici ha suggerito al legislatore comunitario di elevare il livello delle fonti di normazione in materia, integrando la *soft law* con una disciplina che richiedeva il recepimento formale all'interno degli ordinamenti giuridici nazionali»¹²¹. Sono state così approvate la Direttiva 2001/20/CE¹²² e la Direttiva 2005/28/CE¹²³ che hanno sancito l'obbligatorietà del rispetto della GCP.

Nel 2014 è stato approvato il già citato Regolamento (UE) n. 536/2014 che ha abrogato la Direttiva del 2001, introducendo numerose modifiche al precedente regime. La nuova normativa «mira a semplificare le procedure per la conduzione degli studi clinici in Europa e a ridurre i costi, per raggiungere più

¹¹⁷ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹¹⁸ *Ibid.*

¹¹⁹ *Decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.*

¹²⁰ *WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.*

¹²¹ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹²² *Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.*

¹²³ *Direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.*

facilmente la cooperazione transfrontaliera in studi internazionali»¹²⁴, con il fine di incentivare la competitività europea e la capacità innovativa, facilitando lo sviluppo di nuovi medicinali. Il Regolamento si propone inoltre di incrementare la trasparenza degli studi, istituendo a tale proposito un portale unico europeo per la sottomissione elettronica delle richieste di autorizzazione delle sperimentazioni e per la pubblicazione di riassunti dettagliati dei risultati, compresa una sintesi scritta in linguaggio semplice.

La nuova normativa però è rimasta inattuata per diversi anni a causa di un ritardo nella messa in funzione del portale. Soltanto il 31 gennaio 2022 è stato finalmente lanciato il *Clinical Trials Information System* (CTIS), con un periodo transitorio di un anno in cui i promotori hanno potuto scegliere se applicare il nuovo regime o quello previsto dalla precedente Direttiva. Le sperimentazioni iniziate successivamente a tale data sono necessariamente approvate e gestite tramite la nuova piattaforma e dal 31 gennaio 2025 anche gli eventuali studi approvati in vigore della Direttiva dovranno garantire l'osservanza delle norme sancite dal Regolamento, con la registrazione delle informazioni sul portale. Le difficoltà di attuazione a livello comunitario si sono sommate alla lentezza dell'adeguamento e dell'implementazione del Regolamento a livello nazionale, avvenuto con una sovrapposizione di leggi, decreti legislativi, decreti ministeriali, circolari e linee guida che sicuramente non ha messo in pratica il principio di semplificazione alla base del nuovo assetto¹²⁵.

2.3.1. Gli attori della sperimentazione clinica

I principali attori della sperimentazione clinica sono il promotore (o *sponsor*) e lo sperimentatore. Il primo è quella persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la

¹²⁴ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹²⁵ Senza pretesa di completezza, l'adeguamento del Regolamento è stato attuato in Italia tramite i seguenti atti, in ordine cronologico: l. 11 gennaio 2018, n. 3 (*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*); d.m. 27 maggio 2021 (*Ricostituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*); d.lgs. 14 maggio 2019, n. 52 (*Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*); l. 17 luglio 2020, n. 77 (*Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34, recante misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19*); d.m. 31 dicembre 2021 (*Misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014*); d.m. 1 febbraio 2022 (*Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale*); d.m. 26 gennaio 2023 (*Individuazione di quaranta comitati etici territoriali*); d.m. 27 gennaio 2023 (*Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco*); d.m. 30 gennaio 2023 (*Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale*); d.m. 30 gennaio 2023 (*Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali*).

sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento, mentre lo sperimentatore è il soggetto responsabile della conduzione dello studio presso un sito di sperimentazione clinica¹²⁶.

Dal momento che le «risorse, in termini di uomini e mezzi, necessarie per la realizzazione di un farmaco richiedono ingenti investimenti che, di fatto, rendono impossibile che ciò avvenga al di fuori del sistema industriale»¹²⁷, generalmente il promotore della sperimentazione è un'impresa farmaceutica. Lo studio clinico in questi casi è finalizzato alla produzione di dati scientifici da inserire nel dossier regolatorio per l'ottenimento dell'autorizzazione per un nuovo medicinale o una nuova indicazione terapeutica. Obiettivo ultimo dello *sponsor* è quello di ottenere un profitto attraverso la commercializzazione del farmaco, non quello di promuovere lo sviluppo delle conoscenze scientifiche e della pratica clinica¹²⁸.

Esiste però anche un settore della ricerca i cui fini esulano dallo sviluppo industriale o commerciale di medicinali e comunque dallo sfruttamento economico. Si tratta delle c.d. sperimentazioni *no profit*, in cui enti pubblici o di ricerca senza fini di lucro assumono la veste sia di promotore che di sperimentatore. In questo caso la progettazione e la conduzione dello studio è gestita in autonomia dal centro di ricerca, in modo totalmente indipendente rispetto a soggetti terzi come case farmaceutiche e imprese produttrici di dispositivi medici. Nel caso delle sperimentazioni *profit* invece è l'azienda a redigere il protocollo di studio, sulla cui base viene poi condotta la sperimentazione presso il centro clinico, a fronte del pagamento di un corrispettivo¹²⁹. La ricerca senza fini di lucro è oggetto di diverse agevolazioni dal punto di vista finanziario volte ad incentivarne lo sviluppo. Con l'emanazione del d.m. 30 novembre 2021¹³⁰, che ha sostituito la disciplina contenuta nel d.m. 17 dicembre 2004, il settore ha ricevuto una significativa revisione. Una delle novità principali, è la possibilità che, sia in corso di sperimentazione, sia a sperimentazione conclusa, i dati e i risultati degli studi *no profit* siano ceduti a fini registrativi di uno o più medicinali in Italia o all'estero. La cessione deve essere contrattualmente regolata e il cessionario deve rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, le tariffe che si applicano agli studi a scopo di lucro e le potenziali entrate derivanti dalla valorizzazione della proprietà intellettuale. La nuova disciplina, con il superamento del previgente divieto, mira ad aumentare le disponibilità finanziarie dei centri di ricerca *no profit*, promuovendo in tal modo la loro attività di cura dell'interesse collettivo.

¹²⁶ Articolo 2, paragrafo 2 Regolamento (UE) n. 536/2014.

¹²⁷ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹²⁸ *Ibid.*

¹²⁹ V. PANDOLFINI, *La sperimentazione clinica non profit dopo il D.M. 30 novembre 2021*, Diritto Farmaceutico - Studio Legale Pandolfini, 12 ottobre 2022, <diritto-farmaceutico.it/sperimentazione-clinica-non-profit-dopo-d-m-30-novembre-2011/>.

¹³⁰ *Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021. Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.*

Per quanto concerne il ruolo di sperimentatore, il d.m. 21 dicembre 2007¹³¹ indica come soggetti autorizzati a svolgere gli studi clinici nel nostro ordinamento: ospedali pubblici o a essi equiparati; enti di ricerca; università; IRCCS pubblici e privati; strutture non ospedaliere delle ASL, quindi medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (per le sole sperimentazioni di fase II e III e, con alcune limitazioni, di fase IV); centri privati riconosciuti idonei alla sperimentazione dalle ASL¹³².

Attori fondamentali degli studi clinici sono poi le persone che vi partecipano come destinatari del medicinale sperimentale o del c.d. controllo o placebo, definiti “soggetti” dalla normativa comunitaria. Il Regolamento del 2014 sancisce il principio generale in base al quale una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi. Viene inoltre specificato che, nel caso in cui lo studio debba essere condotto su minori, incapaci, donne in gravidanza e allattamento o specifici gruppi o sottogruppi di persone, la domanda di autorizzazione debba essere valutata sulla base di considerazioni specifiche.

Nello specifico, per quanto riguarda la protezione dei soggetti, il Regolamento sottopone la conduzione dei *trial* a una serie di condizioni. Anzitutto, si richiede che i benefici previsti per i soggetti o la salute pubblica giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili. È necessario poi che il partecipante o il suo rappresentante legale forniscano il proprio consenso informato, definito come «l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti»¹³³. Le informazioni¹³⁴ – esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili – sono fornite al partecipante in occasione di un colloquio preliminare con un membro del gruppo di sperimentazione adeguatamente qualificato, sono redatte per iscritto e messe a sua disposizione. Il consenso deve essere scritto, datato e firmato dalla persona incaricata di tenere il colloquio e dal soggetto, cui deve essere concesso un periodo di tempo adeguato affinché

¹³¹ Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007. Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

¹³² E. NOVELLINO *et al.*, *op.cit.*

¹³³ V. PANDOLFINI, *Il Regolamento n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche: finalità, elementi essenziali, attuazione*, *Diritto Farmaceutico - Studio Legale Pandolfini*, 10 ottobre 2022, <diritto-farmaceutico.it/regolamento-536-2014-sperimentazioni-cliniche-finalita-elementi-essenziali-attuazione/>.

¹³⁴ Le informazioni fornite al soggetto «devono comprendere i seguenti dati: la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione clinica; i diritti e le garanzie riconosciuti al soggetto in relazione alla sua protezione, in particolare il suo diritto di rifiutarsi di partecipare e il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, senza alcun conseguente detrimento e senza dover fornire alcuna giustificazione; le condizioni in base alle quali è condotta la sperimentazione clinica, compresa la durata prevista della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica; i possibili trattamenti alternativi, comprese le misure di follow-up qualora la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sia sospesa; il sistema di risarcimento dei danni; il numero UE della sperimentazione; la disponibilità dei relativi risultati» (*ibid.*).

possa soppesare la sua decisione di partecipare. Il consenso – e di conseguenza la partecipazione allo studio – può essere ritirato in qualsiasi momento, senza alcun detrimento e senza dover fornire alcuna giustificazione. Nel rispetto delle norme applicabili in materia di *data protection*, i partecipanti possono acconsentire all'uso dei loro dati personali al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica, comunque esclusivamente per fini scientifici.

Il Regolamento richiede poi che i soggetti non abbiano subito alcun indebito condizionamento, anche di natura finanziaria, per partecipare alla sperimentazione clinica. È necessario altresì fornire i recapiti di un organismo presso il quale è possibile ottenere ulteriori informazioni e deve essere garantita l'assistenza medica attraverso la competenza di un professionista adeguatamente qualificato. Deve essere rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, il diritto alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano e lo studio deve essere disegnato in modo da causare nella minor misura possibile dolore, disagio, paura e altri rischi prevedibili per il soggetto.

Si consideri infine che la ricerca clinica coinvolge numerosi soggetti a livello istituzionale, in ambito nazionale si possono individuare in particolare: «l'*AIFA* per l'autorizzazione degli studi ed emendamenti di ogni fase, l'*Istituto Superiore di Sanità* per il parere consultivo sugli studi ed emendamenti di Fase I, i *Comitati Etici* per i pareri di merito nelle strutture sanitarie in cui si svolge lo studio clinico, le *Direzioni Generali* delle strutture sanitarie per la definizione dei contratti, il *network Eudravigilance* per la segnalazione di reazioni avverse serie e inattese in corso di sperimentazione, i promotori e i ricercatori direttamente coinvolti nello svolgimento delle singole sperimentazioni cliniche»¹³⁵.

2.3.2. Dalla fase preclinica alla fase clinica

Conclusa la fase di studio preclinico del nuovo farmaco, gli esiti possono essere diversi. I risultati dei test possono non essere sufficientemente promettenti per proseguire con lo sviluppo del prodotto e ciò si verifica in particolare quando viene rilevata la tossicità su un organo bersaglio, come nel caso in cui il composto risulti epatotossico negli animali, oppure quando vengono individuate scarse proprietà di farmacocinetica, per esempio, se un prodotto non raggiunge il suo *target* o se si accumula o genera tossicità¹³⁶. Senza dubbio la decisione di proseguire con la fase clinica è influenzata anche da valutazioni puramente economiche, tenendo conto della commerciabilità del prodotto e della possibilità di sfruttarne i diritti di proprietà intellettuale.

Se invece la molecola studiata supera con successo tutte le prove precliniche, si apre la strada verso una sua sperimentazione in ambito clinico ed una eventuale successiva immissione in commercio. Nei progetti più fruttuosi le aziende si possono anche trovare a dover scegliere uno o due candidati per la prosecuzione della ricerca tra diversi composti che hanno raggiunto dei risultati soddisfacenti. In queste ipotesi sorge l'esigenza di ricavare in modo rapido e affidabile una previsione circa la reazione degli organismi umani alle sostanze

¹³⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La sperimentazione clinica dei farmaci*, <www.aifa.gov.it/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>.

¹³⁶ EUPATI, op.cit. (n. 100)

analizzate, attraverso i dati ottenuti negli studi animali. Sebbene la *drug discovery* sia progettata principalmente per individuare i composti con la miglior efficacia, la scelta qui ricade per lo più sul farmaco con il miglior profilo di farmacocinetica in riferimento soprattutto alle caratteristiche di biodisponibilità, emivita, penetrazione tissutale e concentrazione plasmatica¹³⁷.

Una sperimentazione clinica può essere avviata solo dopo aver ottenuto l'autorizzazione da parte dell'autorità nazionale competente (in Italia l'AIFA) e il parere favorevole del comitato etico coordinatore che si esprime sugli aspetti etici dello studio¹³⁸.

Come anticipato, il Regolamento (UE) n. 536/2014 ha radicalmente modificato la disciplina delle sperimentazioni cliniche, in particolare introducendo una procedura armonizzata di autorizzazione tramite il portale CTIS (obbligatoria per tutti le nuove sperimentazioni successive al 31 gennaio 2023). In base al nuovo regime, il promotore trasmette «un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione stessa, proponendo uno Stato membro relatore (*Reporting Member State*)»¹³⁹. La domanda è supportata da un dossier completo «che comprende tutte le informazioni disponibili sul medicinale relative agli aspetti di qualità, ai dati derivanti da studi pre-clinici, da precedenti studi clinici e dalla letteratura scientifica, alle informazioni di sicurezza disponibili al momento della sperimentazione, oltre al protocollo di studio e alla documentazione per il paziente»¹⁴⁰. Entro dieci giorni dalla presentazione del fascicolo lo Stato relatore convalida la richiesta tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati interessati e comunica al promotore se la sperimentazione rientra nell'ambito di applicazione del Regolamento e se la domanda è completa. A tale proposito è previsto un meccanismo di silenzio-assenso e, in caso di diniego, è sancita la decadenza della richiesta se il promotore non presenta osservazioni o non completa il fascicolo entro un determinato termine.

¹³⁷ L.D. EDWARDS *et al.*, op.cit.

¹³⁸ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia: 20° Rapporto Nazionale - Anno 2023*, 2023.

¹³⁹ V. PANDOLFINI, op.cit. (n. 132)

¹⁴⁰ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 137). Si veda GRUPPO DI COORDINAMENTO E CONSULTIVO PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE – CTAG, *Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice*, versione 02, in *The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10 - Guidance documents applying to clinical trials*, Eudralex, 2023 che elenca il contenuto della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica presentata tramite CTIS: «1. *Forms and MSC [Member State Concerned]: Forms, including placeholder for cover letter, proof of payment of fee, statement on compliance with GDPR and deferral setting, including justification for trial category (defining the transparency rules); Overview of the MSCs including the proposed RMS [Reporting Member State] by the sponsor.* 2. *Part I consisting of trial details (including placeholders for upload of protocol and protocol-related documents and, if applicable, summary of scientific advice(s) and pediatric investigational plan), sponsor and product information (including placeholders for upload of the Investigator's Brochure (IB), Investigational Medicinal Product Dossier on Quality data (IMPD-Quality) and Investigational Medicinal Product Dossier on Safety and Efficacy data (IMPD-Safety and Efficacy), GMP [Good Manufacturing Practice] documents and labels).* 3. *Part II consisting of clinical trial site details and placeholders for documents part II (recruitment arrangement, informed consent form, CV for principal investigator etc.)».*

Il passaggio successivo è rappresentato dalla redazione di una relazione di valutazione: la *Parte I*¹⁴¹ di tale documento viene elaborata dallo Stato relatore con il coinvolgimento, in seguito ad una fase di valutazione iniziale, di tutti gli Stati interessati in sede di revisione coordinata; la *Parte II*¹⁴² è invece di competenza di ciascuno Stato interessato. La relazione deve essere comunicata al richiedente tramite il portale UE entro 45 giorni dalla data di convalida. Entro i successivi cinque giorni, ciascuno Stato notifica al promotore mediante CTIS la propria decisione, ossia se la sperimentazione clinica è autorizzata, se essa è autorizzata ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata. Per quanto riguarda la *parte I* della relazione la competenza è unicamente dello Stato relatore, salva la possibilità di *opt-out* (dunque di rigetto della domanda) per gli altri Stati coinvolti nei seguenti casi: (i) quando, a causa della partecipazione allo studio, un soggetto riceverebbe un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello Stato membro interessato; (ii) nel caso di violazione del proprio diritto nazionale, ove questo vieti o limiti l'utilizzo di tipi specifici di cellule umane o animali oppure la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono in o derivano da tali cellule, oppure di medicinali a fini abortivi o di medicinali contenenti sostanze stupefacenti; (iii) sulla base di osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e robustezza dei dati.

Un fondamentale contributo ai fini dell'approvazione delle domande è fornito dai comitati etici (CE), «organismi indipendenti e multidisciplinari la cui principale funzione è la valutazione degli aspetti etici e scientifici delle sperimentazioni cliniche al fine di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte»¹⁴³. Si tratta di strutture affermatesi in tutto il mondo in particolare in seguito alla pubblicazione della seconda versione della Dichiarazione di Helsinki nel 1975 e della ICH-GCP nel 1996. Il Regolamento (UE) n. 536/2014 lascia agli Stati la facoltà di stabilire quali siano gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e quale sia il ruolo dei comitati etici, purché sia in ogni caso assicurata la partecipazione alla decisione di persone non addette ai lavori (in particolare pazienti o organizzazioni di pazienti), il possesso delle qualifiche e dell'esperienza necessarie, l'indipendenza dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti (*considerando* n. 18). Si consideri peraltro che l'articolo 4 del Regolamento, nello stabilire che le

¹⁴¹ Lo Stato membro relatore valuta la domanda di autorizzazione con riferimento ai seguenti aspetti: l'appartenenza alla categoria delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, ove così dichiarato dal promotore; i benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti; i rischi e gli inconvenienti per il soggetto; la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari; la conformità ai requisiti di etichettatura; la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore (articolo 6 Reg.).

¹⁴² Ciascuno Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, la domanda di autorizzazione per quanto riguarda la conformità ai requisiti in materia di: consenso informato; retribuzione o indennizzo dei soggetti coinvolti e degli sperimentatori; modalità di arruolamento dei soggetti ai requisiti stabiliti dal regolamento; trattamento dei dati personali; idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica; idoneità dei siti di sperimentazione clinica; risarcimento dei danni; raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto (articolo 7 Reg.).

¹⁴³ S. GAINOTTI, *I comitati etici prima e dopo il Regolamento europeo 536/2014: Nuove opportunità e sfide per la ricerca in Italia*, in *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 35, n. 2, 2022.

sperimentazioni cliniche sono soggette a revisione scientifica ed etica, richiede che solo quest'ultima sia affidata ad un comitato etico, consentendo dunque che la valutazione sull'ambito scientifico sia eseguita da organi diversi¹⁴⁴.

In Italia il sistema dei comitati etici è il risultato di un processo storico che ha avuto inizio più di vent'anni fa¹⁴⁵ e che di recente ha subito una complessa riorganizzazione. Con il nuovo Regolamento è infatti stato necessario allineare il regime esistente con le nuove procedure e tempistiche per la valutazione della domanda. A tale proposito, tra le altre misure adottate, la legge 11 gennaio 2018, n. 3 e i successivi decreti attuativi hanno ridotto il numero di CE territoriali a quaranta unità ed hanno introdotto tre comitati a valenza nazionale competenti per materia: due si sono insediati nel 2022 presso l'AIFA, il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (ATMP) e il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico; mentre presso l'ISS è stato istituito il Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale¹⁴⁶.

2.3.3. Avvio e svolgimento delle sperimentazioni cliniche

È necessario precisare che «se i dati presentati offrono adeguate garanzie in materia di qualità del farmaco oggetto della sperimentazione, sicurezza dello stesso nell'indicazione proposta, validità scientifica e accettabilità etica del disegno di studio proposto»¹⁴⁷, la fase approvativa si conclude con esito positivo e può prendere avvio l'esecuzione dello studio clinico. Alla base vi sarà sempre un contratto concluso tra ente sperimentatore e promotore e redatto secondo lo schema pubblicato dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali¹⁴⁸.

Tradizionalmente si è soliti suddividere le prove cliniche in quattro fasi: fase I (farmacologia clinica), fase II (studio di efficacia), fase III (studio multicentrico), fase IV (sorveglianza post-marketing). «Le Fasi cliniche I-III costituiscono il corpus degli studi eseguiti sull'uomo, indispensabili per la preparazione del dossier da presentare alle autorità regolatorie per l'autorizzazione all'immissione

¹⁴⁴ Si tratta di un scelta criticata da più parti, si veda in particolare COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*, 2015: «Scientificità ed eticità sono strettamente connesse e non possono essere separate, pena il ripristino di una dicotomia che è stata superata da decenni sia sul piano teorico che su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo, inclusa ovviamente l'Italia».

¹⁴⁵ Cfr. S. GAINOTTI, op.cit.

¹⁴⁶ Per una ricostruzione del funzionamento e del processo decisionale dei comitati etici si veda EUPATI, *Comitato etico*, <toolbox.eupati.eu/resources/comitato-etico-ce/?lang=it>.

¹⁴⁷ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 137)

¹⁴⁸ Gli schemi contrattuali sono consultabili in AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*, <www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>. In base alla legge 11 gennaio 2018, n. 3 tali schemi sono da ritenere vincolanti; è quindi consentito integrarne le clausole in relazione a casi specifici ovvero modificare in via eccezionale alcune disposizioni solamente a fronte di una segnalazione al Centro di coordinamento corredata da esplicita motivazione, cfr. V. PANDOLFINI, op.cit. (n. 132).

in commercio»¹⁴⁹, mentre la fase IV si svolge a valle dell’AIC con un monitoraggio dell’azione terapeutica e degli effetti tossici del farmaco su un numero di pazienti più elevato¹⁵⁰.

Molto spesso nella pratica la distinzione tra queste fasi risulta sfumata, soprattutto a causa di alcuni elementi che inevitabilmente finiscono per influenzare l’iter di sviluppo clinico. Il primo ostacolo è rappresentato dal fattore temporale: spesso per accorciare la durata delle sperimentazioni vengono utilizzate strategie come la sovrapposizione delle fasi di sviluppo, ma anche il ricorso a studi di *dose-ranging* preliminare come fondamento della ricerca o a *endpoint* surrogati. In secondo luogo, si deve considerare la pressione finanziaria, oggi molto più elevata che in passato, anche per le aziende farmaceutiche più grandi: la soluzione viene individuata nella massimizzazione delle risorse, evitando gli studi clinici ridondanti. Infine, determinante risulta anche l’evoluzione dell’ambiente regolatorio, specie se si osserva come negli ultimi 30 anni le autorità regolatorie abbiano notevolmente perfezionato le discipline sullo sviluppo farmaceutico e come questo si sia tradotto nel necessario aggiustamento della progettazione e della conduzione degli studi¹⁵¹.

In base al Regolamento (UE) n. 536/2014, lo svolgimento della sperimentazione clinica è retto dai principi di sicurezza e di trasparenza, nel rispetto della riservatezza dei soggetti coinvolti. Lo studio deve attenersi alle regole della buona pratica clinica e deve svolgersi in conformità al protocollo, quel documento che descrive l’obiettivo, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici, lo scopo e l’organizzazione del *trial*. La sperimentazione deve effettuarsi in siti idonei e deve essere condotta da soggetti con adeguata qualifica, formazione ed esperienza rispetto ai compiti loro assegnati. I medicinali sperimentali – la cui fabbricazione e importazione è soggetta al possesso di un’autorizzazione – devono essere rintracciabili e devono essere conservati, restituiti o distrutti in maniera appropriata¹⁵².

Il Regolamento stabilisce una serie di obblighi di comunicazione in capo ai diversi attori coinvolti. Il promotore è tenuto a notificare a ciascuno Stato membro interessato tutte le vicende relative alla sperimentazione clinica (avvio, conclusione, interruzione temporanea, ripresa e conclusione anticipata) tramite il portale CTIS. Lo sperimentatore registra e documenta gli eventi avversi e i risultati anomali e li comunica al promotore, il quale in determinati casi li deve segnalare nella banca dati EudraVigilance. Sullo stesso portale lo *sponsor* deve pubblicare una relazione annuale sulla sicurezza di ciascun medicinale sperimentale utilizzato, soggetta ad una valutazione da parte degli Stati interessati¹⁵³. Il promotore è poi tenuto a notificare agli Stati membri interessati le gravi violazioni del Regolamento e del protocollo, nonché tutti gli eventi inattesi che incidono sul rapporto rischi/benefici della sperimentazione clinica. Di fronte

¹⁴⁹ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁵⁰ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁵¹ L.D. EDWARDS *et al.*, op.cit.

¹⁵² V. PANDOLFINI, op.cit. (n. 132).

¹⁵³ Per quanto concerne la cooperazione tra gli Stati nella valutazione in materia di sicurezza, è stato emanato il *Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20 della Commissione del 7 gennaio 2022 recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche*.

a tali eventi, possono rendersi necessarie misure urgenti in materia di sicurezza per proteggere i soggetti.

Per quanto riguarda la trasparenza, la nuova disciplina prevede che tutte le informazioni sul *trial* siano registrate, elaborate, gestite e conservate dal promotore o dallo sperimentatore per poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso, tutelando la riservatezza e i dati personali dei soggetti coinvolti. Il promotore e lo sperimentatore conservano un fascicolo permanente della sperimentazione clinica, direttamente accessibile agli Stati membri, che contiene i documenti essenziali per poterne verificare la conduzione e la qualità. Entro un anno dalla conclusione dello studio (quale che ne sia l'esito), lo *sponsor* trasmette alla banca dati UE una sintesi dei risultati, accompagnata da una sintesi comprensibile ai non addetti ai lavori. Se la sperimentazione è volta all'ottenimento dell'AIC, entro 30 giorni dalla concessione di tale autorizzazione (o dal giorno in cui il processo decisionale relativo alla richiesta è stato completato o dopo che la richiesta è stata ritirata) il richiedente trasmette altresì il rapporto sullo studio clinico. Si precisa che l'obbligo «di divulgare i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche, inclusi quelli negativi, corrisponde a un principio etico di trasparenza unanimemente condiviso dalla comunità scientifica, ed è finalizzato a evitare distorsioni strumentali nella pubblicazione dei dati scientifici (c.d. *publication bias*, o *positive-outcome bias*), ossia la tendenza a pubblicare ricerche con esito positivo più frequentemente di ricerche con esito negativo (in quanto prive di valore statistico o di riscontri causali)»¹⁵⁴. Il portale CTIS è accessibile al pubblico a meno che non si possa giustificare la riservatezza di parte o di tutti i dati per motivi inerenti alla protezione dei dati personali o in ragione della tutela di informazioni commerciali di carattere riservato (salvo, in questa ipotesi, il caso in cui vi sia un interesse pubblico preminente).

2.3.4. Fase I

Con gli studi di Fase I il nuovo principio attivo viene per la prima volta somministrato all'uomo, «con lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale»¹⁵⁵. Questi test si svolgono presso pochi centri autorizzati, generalmente su un numero limitato (60-80) di volontari sani, ossia soggetti che non presentano alcuna patologia e che non devono assumere altri farmaci durante lo studio. Nel caso di farmaci per patologie particolarmente gravi per i quali non è consigliabile la sperimentazione su soggetti sani, bisogna ricorrere a pazienti nei quali sia ipotizzabile un futuro impiego terapeutico del medicinale¹⁵⁶. Come evidenzia l'AIFA, «l'obiettivo principale è la valutazione dei potenziali effetti collaterali che possono essere attesi, in base ai risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo»¹⁵⁷.

Di recente si è affermata la prassi di suddividere la Fase I in due parti, Fase I-A e Fase I-B. La prima sottofase – in cui ha luogo la somministrazione della prima dose umana (*first-in-human*, FIH) – comprende studi di breve durata, a

¹⁵⁴ V. PANDOLFINI, op.cit. (n. 132)

¹⁵⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 137)

¹⁵⁶ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁵⁷ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 134)

dose singola, volti a confermare la sicurezza del farmaco prima di avviare test su campioni più ampi. I soggetti vengono solitamente suddivisi in sei gruppi da sette (ed eventualmente un gruppo placebo, per una valutazione più accurata), cui vengono somministrate dosi crescenti della sostanza testata monitorandone la sicurezza, con l'obiettivo finale di stabilire la massima dose tollerata e un solido profilo di farmacocinetica. La sottofase I-B, dall'altro lato, include tipicamente studi più completi, a dose ripetuta, per l'analisi dei profili di sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica al fine di valutare l'effetto terapeutico del nuovo farmaco. Spesso in questa sede vengono effettuati anche test sugli effetti degli alimenti (*food effect study*) e sulle differenze di genere¹⁵⁸.

Durante la Fase I si valutano specificamente:

a) la tollerabilità, stabilendo la prima dose da somministrare nell'uomo, grazie ad apposite procedure di calcolo che prendono in considerazione i parametri rilevati nell'animale. Attraverso schemi incrementali di dosaggio si cerca poi di identificare la massima dose tollerata (MTD), la dose più elevata che non produce reazioni avverse inaccettabili nei soggetti. Si precisa che «vengono rilevate le principali funzioni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria) e sono effettuati prelievi di sangue per eseguire gli esami necessari per escludere che vi siano interferenze sui principali parametri di laboratorio»¹⁵⁹;

b) la farmacocinetica, che determina il modo in cui si comporta il farmaco nell'organismo umano (ADME). Vengono confrontati i parametri rilevati nell'uomo con quelli osservati nell'animale per verificare se esistano importanti differenze cinetiche e metaboliche, questo consente un maggiore grado di predittività degli studi precedenti ed eventualmente orienta altri test *in vivo*. Qualora si rilevino nell'uomo metaboliti non presenti negli animali, questi dovranno essere sintetizzati e sottoposti a studi di tossicità. Indispensabili sono poi gli studi di biodisponibilità in cui si confronta l'assorbimento del farmaco nella somministrazione endovenosa con le altre vie di somministrazione¹⁶⁰;

c) la farmacodinamica, ossia le modificazioni indotte dal farmaco su organi e funzioni fisiologiche per la conferma nell'uomo del meccanismo d'azione, si misurano, per esempio, «la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la portata cardiaca, le resistenze periferiche, la secrezione e la motilità gastrointestinali, gli effetti sedativi o stimolanti sul sistema nervoso centrale e periferico, gli effetti sul sonno, rilevandone l'andamento nel tempo e la loro intensità in rapporto alle dosi impiegate»¹⁶¹.

La Fase I è quasi sempre condotta a cura di e presso un'organizzazione di ricerca a contratto (*contract research organization, CRO*)¹⁶² che si occupa specificamente dello svolgimento di questo tipo di *trial*¹⁶³. La durata è in genere di 1-2 anni e circa il 70% delle molecole testate non supera in modo positivo

¹⁵⁸ E. NORFLEET, S.C. GAD, *Phase I Clinical Trials*, in *Clinical Trials Handbook*, a cura di S.C. Gad, John Wiley & Sons, 2009, pp. 245-54.

¹⁵⁹ E. NOVELLINO *et al.*, *op.cit.*

¹⁶⁰ *Ibid.*

¹⁶¹ *Ibid.*

¹⁶² Si tratta di centri di ricerca cui il promotore può delegare, mediante un contratto scritto, una parte o la totalità dei suoi compiti (articolo 71 Reg. (UE) 536/2014).

¹⁶³ E. NORFLEET, S.C. GAD, *op.cit.*

questa fase (solitamente a causa di risultati di farmacocinetica sfavorevoli), nonostante la possibilità di apportare gli ultimi ritocchi al principio attivo in termini di composizione chimica e di processo di produzione per migliorarne le caratteristiche e il profilo¹⁶⁴.

2.3.5. Fase II

La Fase II della ricerca clinica comprende «gli studi in cui viene indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, ovvero la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati e se ne studia anche la farmacocinetica, oltre a perfezionare le conoscenze sul profilo di sicurezza e sul dosaggio ottimale»¹⁶⁵. In particolare, i test si concentrano sui seguenti parametri: identificazione dell'intervallo delle dosi efficaci (studi di *dose ranging*), anche in confronto ad un farmaco standard o un placebo; definizione della posologia; durata del trattamento e tollerabilità a breve termine; farmacocinetica in particolari popolazioni (per esempio, anziani o soggetti con insufficienza renale o epatica); identificazione preliminare delle controindicazioni¹⁶⁶.

Nella Fase II la somministrazione avviene su soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato, solitamente divisi in diversi gruppi, a ciascuno dei quali viene somministrata una dose differente del farmaco e – quando eticamente possibile – una sostanza priva di efficacia terapeutica, c.d. placebo¹⁶⁷. I dosaggi impiegati possono essere anche superiori rispetto a quelli determinati nella fase precedente ed infatti, «mentre nel soggetto sano l'incremento di dose viene subito interrotto appena si verificano effetti indesiderati anche modesti, nel caso del paziente, qualora l'effetto terapeutico sia particolarmente soddisfacente rispetto al trattamento standard si può decidere di accettare anche qualche effetto indesiderato non importante»¹⁶⁸. Per evitare influenze psicologiche soggettive, la somministrazione è effettuata senza che il paziente (nel caso dello studio in cieco singolo), oppure sia il paziente che il medico (nel caso dello studio in doppio cieco), siano a conoscenza della natura del trattamento ricevuto (farmaco o placebo).

Anche in questo stadio si tende ad operare in due sottofasi. Durante la Fase II-A le indagini vengono eseguite in studi aperti e non comparativi di limitate dimensioni, con 200-300 soggetti selezionati accuratamente per ottenere un campione omogeneo. Nella Fase II-B vengono impostate sperimentazioni controllate (ossia comparative) attraverso il confronto con un prodotto già noto e/o un placebo, in un numero di pazienti compreso tra 400 e 600. Nei disegni sperimentali *entro* soggetti, ogni paziente riceve tutti i trattamenti oggetto di studio, mentre nei disegni sperimentali *tra* soggetti, tramite la tecnica della randomizzazione, ogni paziente riceve solo uno dei trattamenti¹⁶⁹.

¹⁶⁴ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁶⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 137)

¹⁶⁶ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁶⁷ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 134)

¹⁶⁸ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁶⁹ *Ibid.*

La Fase II dura solitamente due anni ed è soggetta ad una scrematura inferiore rispetto alla precedente, pari circa al 30%¹⁷⁰. Al termine della sperimentazione si analizzano gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del nuovo farmaco in confronto ai risultati riscontrati con la somministrazione del placebo o del farmaco già noto. Nel caso di medicinali preventivi si valuta l'incidenza sulla probabilità di contrarre la patologia o eventualmente la gravità della malattia contratta. Se il prodotto non raggiunge i risultati sperati o se causa effetti avversi sproporzionati rispetto ai benefici, lo studio viene sospeso¹⁷¹.

Come sottolineano alcuni autori:

[Se] i risultati della Fase II confermano le ipotesi proposte sull'efficacia e la tollerabilità del nuovo medicinale, viene deciso il passaggio alla Fase III. Tale decisione ha conseguenze molto importanti dal punto di vista dell'investimento in risorse: vengono avviati gli studi di tossicologia cronica e di cancerogenesi, la produzione dovrà mettere a disposizione le quantità richieste di sostanza sia per gli studi tossicologici che per quelli clinici, si dovrà mettere a punto la formulazione farmaceutica che si presume sarà quella definitiva, dovranno essere selezionati i centri clinici nei quali condurre gli studi, occorrerà avere a disposizione personale preparato a seguire la gestione del progetto oppure affidare questo a una organizzazione esterna¹⁷².

2.3.6. Fase III

La Fase III dei *trial* clinici mira «a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio»¹⁷³. Gli obiettivi sono dunque quelli di «confermare l'efficacia, affinare i dosaggi e la formulazione scelta, ma soprattutto di valutare la sicurezza a lungo termine e la variabilità individuale del prodotto». A tal fine, lo studio viene eseguito su un alto numero di soggetti, solitamente tra i 2000 e i 4000, per poter identificare in questo modo anche gli effetti collaterali a incidenza relativamente bassa. Per poter fare fronte alla numerosità dei pazienti e alle esigenze di celerità generalmente in questa fase si organizzano studi multicentrici, ossia distribuiti in più centri sperimentali anche in Paesi diversi. È necessario precisare che «la durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni»¹⁷⁴.

La principale metodologia adottata è quella dello studio controllato (comparativo) randomizzato, solitamente svolto in condizioni di doppia cecità. L'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del farmaco di controllo garantisce un'alta affidabilità del test, riducendo l'incidenza degli errori o del caso.

I *trial* di questa fase non hanno sempre lo scopo di dimostrare la superiorità del nuovo medicinale rispetto a prodotti di riferimento già noti, talvolta mirano a

¹⁷⁰ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁷¹ G. NOCENTINI, *Fase 2*, Società italiana di Farmacologia - SIF Magazine, 26 maggio 2022, <www.sifweb.org/sif-magazine/voci-di-supporto/fase-2>.

¹⁷² E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁷³ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 134)

¹⁷⁴ *Ibid.*

provare l'uguaglianza (c.d. non differenza) delle proprietà terapeutiche e insieme l'esistenza di altri fattori di vantaggio, per esempio, la migliore tollerabilità, una diversa via di somministrazione, il minore numero di somministrazioni giornaliere¹⁷⁵.

Sebbene più del 50% dei farmaci fallisca in questa sede¹⁷⁶, se la Fase III si conclude con un esito positivo, nel senso che i risultati raccolti sono attendibili e dimostrativi dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità, con un favorevole rapporto beneficio/rischio, si procederà con l'allestimento della documentazione per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio e la determinazione del prezzo¹⁷⁷. Anche se non sempre viene richiesto, per ottenere l'approvazione è prassi effettuare almeno due studi in Fase III con successo¹⁷⁸.

2.4. Autorizzazione all'immissione in commercio

Le diverse fasi di ricerca e sviluppo «consentono di acquisire i dati essenziali sulla sicurezza e l'efficacia del medicinale, sui quali si può fondare la sua successiva commercializzazione»¹⁷⁹.

È ormai comune a tutti gli ordinamenti l'obbligo di sottoporre ad un'autorità indipendente i risultati dei *trial* preclinici e clinici ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione per l'immissione in commercio (AIC) per un nuovo farmaco. Il processo che ha portato all'attuale regolamentazione del settore è stato spesso spinto da clamorosi disastri che hanno segnato l'industria farmaceutica, soprattutto nel XIX e XX secolo. Uno dei primi ordinamenti ad introdurre il requisito della sicurezza dei nuovi medicinali è stata quello statunitense, con il *Federal Food, Drug and Cosmetics Act of 1938* (FDCA), diretta conseguenza dell'incidente dell'*Elixir Sulfanilamide*, un farmaco contro lo streptococco commercializzato in forma liquida associato al glicole dietilenico, miscela rivelatasi fatale per centinaia di persone¹⁸⁰. Celebre è poi il caso della *talidomide*, medicinale sedativo ed ipnotico commercializzato dagli anni Cinquanta da un'azienda tedesca, che ha causato circa 10.000 casi di malformazione fetale. Si riporta che la vicenda «incise profondamente sulla coscienza popolare dell'epoca e costrinse le autorità sanitarie a rivedere e a emanare nuove normative indirizzate a una più corretta sperimentazione farmacologica e clinica dei medicinali». In particolare, questo incidente portò nel 1965 all'emanazione della prima legislazione comunitaria in materia farmaceutica, la Direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

Oggi, dunque, nessun medicinale può essere immesso nel mercato senza prima ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti. A tal proposito, i dati elaborati nella fase di ricerca e sviluppo del

¹⁷⁵ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁷⁶ EUPATI, *Realizzare un farmaco. Fase 8: studi di conferma*, EUPATI Toolbox, 3 agosto 2015, <toolbox.eupati.eu/resources/realizzare-un-farmaco-fase-8-studi-di-conferma/?lang=it>.

¹⁷⁷ *Ibid.*

¹⁷⁸ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁷⁹ *Ibid.*

¹⁸⁰ O.H. SHAIKH, *Access to medicine versus test data exclusivity: Safeguarding flexibilities under international law*, in *Munich Studies on Innovation and Competition*, vol. 4, Springer-Verlag, 2016.

farmaco devono essere sufficienti ad attestarne la qualità, la sicurezza e l'efficacia sulla base di un giudizio positivo del rapporto tra rischio e beneficio, una valutazione particolarmente critica ed articolata che va condotta attraverso un processo di analisi metodologicamente certo, inequivocabile e scevro da conflitti d'interesse che garantisca l'obiettività, la scientificità e la credibilità delle conclusioni¹⁸¹.

Nel nostro ordinamento le procedure per la registrazione dei medicinali sono condotte da due agenzie regolatorie, l'AIFA a livello nazionale e l'EMA a livello europeo, secondo quattro diversi procedimenti: la procedura nazionale, la procedura di mutuo riconoscimento, la procedura decentrata e la procedura centralizzata. Le prime tre modalità implicano una valutazione condotta dall'AIFA e sono disciplinate dalla Direttiva 2001/83/CE e dalle successive modifiche (recepita in Italia dal d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219). La procedura centralizzata è invece di competenza dell'EMA sulla base del regime delineato dal Regolamento (CE) n. 726/2004¹⁸².

Comune a tutti i procedimenti è il contenuto della domanda che il richiedente deve presentare all'autorità. In base all'articolo 8 della Direttiva (richiamato anche dal Regolamento (CE) n. 726/2004), la richiesta deve contenere tra l'altro: la denominazione (commerciale e comune) del medicinale; la composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti; la valutazione dei rischi ambientali; la descrizione del modo di fabbricazione; le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli effetti collaterali negativi; posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilità; i risultati delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche), delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche), delle sperimentazioni cliniche; una sintesi del sistema di farmacovigilanza; i c.d. stampati, ossia il riassunto delle caratteristiche del prodotto, un modello dell'etichettatura e il foglietto illustrativo¹⁸³.

Se il farmaco è destinato ad essere commercializzato solo in Italia (ipotesi ormai del tutto marginale considerando la natura dell'industria farmaceutica), l'azienda richiedente può fare ricorso alla c.d. *procedura nazionale* rivolgendosi all'AIFA. In seguito ad un controllo di completezza e regolarità amministrativa della domanda, l'Autorità comunica l'avvio dell'istruttoria, che non può durare più di 210 giorni. Con il supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) vengono valutate le caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche del farmaco, al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia. L'AIC viene rilasciata con

¹⁸¹ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁸² *Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 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.*

¹⁸³ Il contenuto della domanda di autorizzazione può variare a seconda della tipologia di farmaco, sono previste alcune procedure semplificate o comunque derogatorie per alcune categorie di farmaci di cui si è già fatta menzione, come i medicinali equivalenti e biosimilari e i prodotti omeopatici e vegetali tradizionali. Se le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità Europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, i risultati degli studi preclinici e clinici possono essere sostituiti dai dati ottenuti dalla letteratura scientifica (c.d. domanda bibliografica). Cfr. E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

determina del Direttore generale (pubblicata in G.U.) in seguito ad una fase di definizione del prezzo e di controllo degli stampati¹⁸⁴.

A livello europeo, la Direttiva 2001/83/CE disciplina la *procedura di mutuo riconoscimento* «che consente l'estensione a uno o più paesi dello Spazio Economico Europeo (SEE) di una AIC concessa da uno Stato Membro»¹⁸⁵ e la *procedura decentrata*, «che consente di ottenere un'AIC valida simultaneamente in due o più paesi del SEE sulla base di documentazione identica»¹⁸⁶. L'azienda farmaceutica già in possesso di un'autorizzazione rilasciata da uno Stato membro può dunque attivare la prima delle menzionate procedure trasmettendo all'Autorità di tale Paese (*Reference Member State*, RMS) la domanda di mutuo riconoscimento. Entro 90 giorni l'Autorità adita dovrà predisporre il rapporto di valutazione scientifica e trasmetterlo agli altri Stati nel cui mercato il richiedente intende immettere il farmaco (*Concerned Member State*, CMS), i quali sono tenuti a valutare la richiesta e ad approvare l'autorizzazione nei successivi 90 giorni. Nel caso in cui l'azienda non abbia ancora ottenuto un'AIC nazionale, potrà fare ricorso alla procedura decentrata per ottenere contemporaneamente l'autorizzazione in più Paesi membri. In questo caso il richiedente dovrà selezionare uno Stato referente che entro 120 giorni dovrà redigere una bozza di rapporto di valutazione da trasmettere agli Stati interessati, i quali a loro volta dovranno formulare la propria valutazione entro 90 giorni. In seguito a tale approvazione l'AIC viene rilasciata in ognuno degli Stati membri interessati¹⁸⁷.

Nelle due procedure ora illustrate agli Stati membri interessati spetta un limitato margine di discrezionalità nella valutazione della richiesta ricevuta. Rimane infatti la possibilità di rifiutare la domanda, fornendo una motivazione approfondita della propria posizione, in caso di un rischio potenziale grave per la salute pubblica così come delineato dalle linee guida della Commissione UE¹⁸⁸. In questo caso la questione viene sottoposta al *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) presso l'EMA in cui i rappresentanti degli Stati coinvolti si adoperano per raggiungere un accordo. Se entro 60 giorni non viene trovata una posizione comune, viene avviata la procedura di arbitrato che implica l'elaborazione di un parere da parte del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e l'adozione di una decisione definitiva della Commissione europea.

Quarta e ultima *procedura* di autorizzazione è quella *centralizzata*, condotta dall'EMA sulla base di quanto stabilito dal Regolamento (CE) n. 726/2004, un percorso obbligatorio per alcuni medicinali e facoltativo per altri¹⁸⁹. In questa

¹⁸⁴ Cfr. G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.; AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Procedura di autorizzazione nazionale*, <www.aifa.gov.it/web/guest/procedura-di-autorizzazione-nazionale>.

¹⁸⁵ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Procedura di autorizzazione di mutuo riconoscimento e decentrata*, <www.aifa.gov.it/web/guest/procedura-di-autorizzazione-di-mutuo-riconoscimento-e-decentrata>.

¹⁸⁶ *Ibid.*

¹⁸⁷ Cfr. G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.; AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 183)

¹⁸⁸ COMMISSIONE EUROPEA, *Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica a norma dell'articolo 29, paragrafi 1 e 2 della Direttiva 2001/83/CE - Marzo 2006*, 2006/C 133/05, 2006.

¹⁸⁹ La procedura è *obbligatoria* per i seguenti prodotti: medicinali derivati da procedimenti biotecnologici (tecnologie da DNA ricombinante, espressione controllata di geni, metodi a base

ipotesi, l'azienda richiedente trasmette la domanda all'Autorità europea che effettua le valutazioni tramite il CHMP entro 210 giorni (con il coinvolgimento speciale di due agenzie regolatorie nazionali che assumono i ruoli di *Rapporteur* e *Co-rapporteur*). In caso di parere favorevole, il processo prosegue dinanzi alla Commissione che può procedere ad emanare l'AIC oppure, in presenza di osservazioni critiche di uno Stato membro, richiedere all'EMA un supplemento d'indagine. Se invece il parere espresso dal CHMP è negativo, il richiedente può richiedere un riesame del comitato¹⁹⁰.

L'autorizzazione all'immissione in commercio, qualsiasi sia il procedimento mediante il quale è stata rilasciata, ha una durata di cinque anni e può essere rinnovata in seguito ad una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte dell'Autorità competente. Il rinnovo ha durata illimitata salvo il caso in cui, per motivi di farmacovigilanza, si decida di sottoporlo ad un termine quinquennale. Le norme europee e nazionali disciplinano i diversi casi di modifica, sospensione, revoca e decadenza dell'autorizzazione, nonché le misure adottate per garantire che la sicurezza e l'efficacia della produzione e dell'importazione dei farmaci¹⁹¹.

Il regime normativo prevede che dopo il rilascio dell'autorizzazione il titolare tenga conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo e introduca tutte le modifiche necessarie. Tuttavia, ogni nuovo dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono soggette al regime autorizzatorio. Il Regolamento (CE) n. 1234/2008¹⁹² delinea una disciplina armonizzata delle variazioni, intese come qualsiasi modifica al dossier registrativo sulla base del quale l'Autorità competente ha rilasciato l'AIC. In base all'entità dell'emendamento, si distinguono *variazioni minori di tipo I* e *variazioni maggiori di tipo II*. Della prima categoria fanno parte: (i) le *variazioni minori di tipo IA/IA_{IN}*, ossia modifiche con un impatto minimo o nullo sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali che possono essere implementate senza la previa presentazione alle autorità competenti, salvo l'obbligo di notifica entro 12 mesi (*IA*) o immediatamente (*IA_{IN}*); (ii) le *variazioni minori di tipo IB*, categoria residuale per la quale è richiesta la presentazione all'autorità competente e le possibilità di implementare la modifica se entro 30 giorni questa non esprime un parere negativo. Le *variazioni maggiori*

di ibridomi e di anticorpi monoclonali); medicinali per terapie avanzate; medicinali contenenti una nuova sostanza attiva aventi come indicazione terapeutica il trattamento di: sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, disordini neurodegenerativi, diabete, malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie, malattie virali; medicinali orfani. È invece *facoltativa* per: i medicinali che contengono nuove sostanze attive; i medicinali che costituiscono un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o la cui autorizzazione è nell'interesse della salute dei pazienti a livello dell'Unione; i medicinali generici di farmaci autorizzati con la procedura centralizzata.

¹⁹⁰ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit. Per quanto riguarda la possibilità per la Commissione di discostarsi dal parere si applica la procedura di riesame disciplinata dal *Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 febbraio 2011 che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione*.

¹⁹¹ Per una ricostruzione si veda: G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁹² *Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari*.

di tipo II invece rappresentano un impatto significativo sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e per questo motivo devono essere valutate dall'autorità competente di uno Stato membro dell'UE e possono essere attuate solo dopo la relativa autorizzazione¹⁹³. Se la modifica riguarda i principi attivi, il dosaggio, la forma farmaceutica o la via di somministrazione, si parla di estensione dell'autorizzazione ed è necessaria una nuova autorizzazione rilasciata tramite la stessa procedura applicata per l'AIC esistente.

Si tenga infine presente che sono previsti alcuni regimi derogatori e agevolativi per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Un primo caso è rappresentato dall'*AIC concessa in circostanze eccezionali*, ossia nel caso in cui il richiedente non sia in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale in quanto: i pazienti sono estremamente rari, lo sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure i principi di deontologia medica vietano di raccogliere tali informazioni. In questa ipotesi, l'autorizzazione (che viene riesaminata a cadenza annuale) viene subordinata ad alcune condizioni, come l'istituzione di meccanismi di controllo e riscontro sulla sicurezza del medicinale o la predisposizione di un programma di studi ulteriori che consenta una successiva rivalutazione del rapporto rischio/beneficio¹⁹⁴.

La legislazione europea e l'EMA promuovono con diverse misure l'*early access*, l'accesso anticipato ai farmaci, specialmente quelli che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte o che costituiscono particolare interesse pubblico. Nella procedura centralizzata è sancita anzitutto la possibilità di rilascio di un'*AIC condizionata* prima della presentazione di dati clinici dettagliati o, in situazioni di emergenza, anche in assenza di dati preclinici o farmaceutici completi. Tale possibilità è riservata a casi debitamente giustificati, per rispondere a esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti, per la cura di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, a condizione che i benefici superino il rischio rappresentato dall'incompletezza dei dati¹⁹⁵.

È altresì possibile richiedere la *valutazione accelerata* (150 giorni) della domanda di autorizzazione se il medicinale costituisce elevato interesse per la salute pubblica, in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica. A tale proposito, l'EMA ha attivato il programma *PRIME: PRiority MEDicines* per ottimizzare, attraverso un dialogo stabile e diretto con le aziende produttrici, la produzione di dati affidabili sui benefici e sui rischi del farmaco e consentirne una valutazione accelerata.

Ulteriore schema attivabile è l'*adaptive pathway* fondato sui seguenti principi: (i) *iterative development*, che implica un'approvazione per fasi, partendo da una popolazione di pazienti ristretta e proseguendo con gruppi più ampi, ovvero la valutazione del rapporto rischio-beneficio tramite un'approvazione condizionata basata su dati precoci considerati predittivi (utilizzando *endpoint* surrogati); (ii) *real-life evidence*, ossia il ricorso a dati provenienti dall'utilizzo del medicinale "nella vita reale" per integrare i risultati della sperimentazione clinica;

¹⁹³ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Modifiche, rinnovi e decadenze delle AIC*. www.aifa.gov.it/web/guest/modifiche-rinnovi-e-decadenze-delle-aic.

¹⁹⁴ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.; articolo 22 e Allegato I Direttiva 2001/83/CE, articolo 14 Regolamento (CE) n. 726/2004.

¹⁹⁵ Art. 14-bis Regolamento (CE) n. 726/2004.

(iii) *early involvement*, coinvolgimento precoce dei pazienti e degli organismi di valutazione della tecnologia sanitaria nelle discussioni sullo sviluppo del farmaco. Vi sono poi ipotesi in cui è consentito l'accesso a una terapia farmacologica prima che ne sia autorizzata la commercializzazione o per indicazioni diverse da quelle per le quali è autorizzata (prescrizione *off-label*, uso compassionevole)¹⁹⁶.

2.5. Farmacovigilanza

In seguito all'approvazione del farmaco spesso vengono condotti ulteriori studi, in quella che viene definita Fase IV della sperimentazione clinica o sorveglianza *post-marketing*. In realtà già nel tempo che intercorre dalla presentazione del dossier e l'ottenimento dell'AIC solitamente i *trial* in corso proseguono nella Fase III-B.

È stato sottolineato come la «conclusione dell'obbligatorio ciclo di studi propedeutici alla registrazione assicura soltanto il livello essenziale di conoscenza sulla sicurezza ed efficacia del farmaco, senza esaurire e completare le informazioni complessive sul prodotto, che possono provenire soltanto da un suo successivo utilizzo più esteso, anche al di fuori delle condizioni controllate di somministrazione proprie delle sperimentazioni cliniche»¹⁹⁷. Gli studi delle fasi I-III sono necessari e sufficienti ai soli fini della commercializzazione del medicinale, ma raramente coinvolgono complessivamente più di 4.000-5.000 persone e si tratta in ogni caso di «soggetti selezionati secondo criteri di ammissione ben definiti e restrittivi, seguiti con particolare attenzione da medici esperti di studi clinici e in centri specializzati, con esclusione di particolari trattamenti concomitanti e alimenti»¹⁹⁸. Negli studi preregistrativi è possibile rilevare solamente gli effetti indesiderati con una frequenza alta e intermedia (1:1000, 1:5000), ma possono sfuggire alle rilevazioni eventi anche gravi che si palesano solamente dopo l'AIC, quando la platea di soggetti utilizzatori del farmaco viene notevolmente ampliata.

Per questo motivo è necessario che i dati relativi al medicinale vengano integrati in via continuativa tramite gli studi della Fase IV, i cui principali obiettivi sono: verificare l'attività e la tollerabilità su campioni di maggiori dimensioni e corrispondenti alla reale popolazione dei pazienti; confrontare la *effectiveness* (effettività) del farmaco con la *efficacy* (efficacia) determinata negli studi registrativi; identificare le reazioni avverse rare; comparare il nuovo farmaco con altri prodotti con le stesse indicazioni terapeutiche¹⁹⁹. In particolare, dopo aver concesso l'AIC, l'autorità competente «può imporre al titolare di effettuare uno studio sulla sicurezza, inteso a verificare eventuali rischi connessi all'utilizzo del medicinale (*Post Authorization Safety Study*, PASS), ovvero uno studio sull'efficacia, qualora le conoscenze della patologia o la metodologia clinica

¹⁹⁶ Si vedano: E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.; G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.; AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Accesso precoce al farmaco e uso off-label*, <www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-precoce-uso-off-label>; AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Compassionate use*, 11 ottobre 2022, <www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>.

¹⁹⁷ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

¹⁹⁸ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

¹⁹⁹ *Ibid.*

indichino che le precedenti valutazioni sull'efficacia potrebbero essere riviste in modo significativo (*Post Authorization Efficacy Study, PAES*)»²⁰⁰.

Questi studi si inseriscono nel più ampio ambito della farmacovigilanza, quell'insieme di attività di monitoraggio dei prodotti ai fini della tutela della salute pubblica, «finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione». Si tratta di un sistema gestito dall'EMA (con il supporto del Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, PRAC) e dalle autorità farmaceutiche nazionali, ma che coinvolge anche i titolari dell'autorizzazione, nonché pazienti, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario, tutti chiamati a cooperare nella sorveglianza sull'uso del farmaco in tutto il suo percorso di vita.

Nell'ambito comunitario si è assistito negli ultimi decenni ad un «decisivo cambio di paradigma nella farmacovigilanza che si è trasformata, da un sistema reattivo rispondente ai rischi emergenti, a un approccio pianificato, proattivo e proporzionato al rischio»²⁰¹, che si inserisce nel ciclo di vita del farmaco ancor prima della sua autorizzazione. È stata istituita una rete per le segnalazioni degli effetti avversi²⁰² che si sviluppa dal livello locale con il Responsabile Locale di Farmacovigilanza e con i Centri Regionali di Farmacovigilanza, al livello nazionale con la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), fino al livello sovranazionale con la banca-dati EudraVigilance²⁰³.

Tra gli obblighi in capo ai titolari dell'AIC è stato previsto quello di predisporre periodicamente e trasmettere alle autorità competenti il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*), uno strumento per monitorare l'evoluzione del profilo di sicurezza del medicinale dopo la sua immissione in commercio tramite un'analisi completa, concisa e critica del rapporto rischio/beneficio, tenendo conto delle nuove informazioni disponibili. Inoltre, come parte del dossier autorizzativo deve essere presentato il Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*), un documento strategico contenente le informazioni sul profilo di sicurezza del medicinale e l'insieme di attività di farmacovigilanza finalizzate ad acquisire una maggiore conoscenza dello stesso²⁰⁴.

I diversi obblighi e adempimenti di farmacovigilanza gravanti sui vari attori del settore farmaceutico sono illustrati oggi nelle Buone pratiche di

²⁰⁰ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

²⁰¹ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

²⁰² La reazione avversa è definita oggi in senso molto ampio come «la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale» (*Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*).

²⁰³ Il sistema EudraVigilance è composto da un modulo "sperimentazioni cliniche" (*Eudravigilance Clinical Trial, EVCT*), che raccoglie le segnalazioni provenienti da tale fase, e un modulo "post-autorizzazione" (*EudraVigilance Post Marketing, EVPM*), che raccoglie invece le segnalazioni provenienti da operatori sanitari e pazienti, studi di post-autorizzazione (non interventistici), letteratura scientifica mondiale, usi individuali (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Sistema europeo Eudravigilance*, <www.aifa.gov.it/sistema-europeo-eudravigilance>).

²⁰⁴ E. NOVELLINO *et al.*, op.cit.

farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practices, GVP*)²⁰⁵ redatte dall'EMA, che si applicano, oltre che all'Agenzia europea, anche alle Autorità nazionali e ai titolari delle AIC rilasciate con qualsiasi procedura.

3. L'impatto economico dell'industria farmaceutica e delle sperimentazioni cliniche

3.1. Farmaci e mercato

Il percorso di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco è un processo lungo e complesso con una durata che si aggira attorno ai 12-13 anni dalla prima sintesi del principio attivo²⁰⁶. Si consideri inoltre che la fase di *drug discovery*, ossia di ricerca della molecola da cui verrà sviluppato il farmaco, ha una durata del tutto variabile, da 3 mesi a 30 anni: se alcune scoperte (come la penicillina) sono avvenute del tutto casualmente, altre hanno richiesto decenni di studi scoraggianti, generalmente finanziati da fonti *non-corporate*²⁰⁷. Si consideri poi la bassissima probabilità di successo che caratterizza questo percorso: mediamente ogni 10.000 sostanze sintetizzate in laboratorio, solamente 1-2 saranno in grado di superare tutte le fasi dello sviluppo richieste per poter essere commercializzate²⁰⁸. Questo spiega il motivo per cui negli ultimi tre anni sono stati autorizzati nel mondo solamente 79 nuovi farmaci, mentre oltre 20.000 sono attualmente in fase di studio²⁰⁹.

Da queste considerazioni è facile intuire come le aziende farmaceutiche debbano sostenere costi molto alti per poter immettere in commercio nuovi medicinali. Il valore di queste cifre è da sempre utilizzato come giustificazione degli alti prezzi dei prodotti farmaceutici e delle politiche di incentivazione dell'industria tramite finanziamenti pubblici, discipline agevolative e protezioni sempre più articolate della proprietà intellettuale. Le ripercussioni degli alti costi di R&S si manifestano poi nelle numerose decisioni e discussioni di *policy* su alcuni temi come: le disparità globali in materia di diritto alla salute, i prezzi applicati dalle imprese produttrici nei Paesi a basso e medio reddito, lo sviluppo di nuove modalità per favorire la ricerca su quelle patologie che interessano specialmente le fasce più povere della popolazione mondiale²¹⁰.

Il problema che circonda le stime dei costi della ricerca e sviluppo dei medicinali è l'assenza di dati affidabili provenienti da fonti prive di conflitti d'interesse. Per esempio, uno degli studi in assoluto più citati è quello condotto dal *Tufts Center for the Study of Drug Development*²¹¹ che nel 2016 ha rilevato

²⁰⁵ Consultabile in AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Good Pharmacovigilance Practices*, <www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>.

²⁰⁶ EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS - EFPIA, *The pharmaceutical industry in figures: Key data*, 2018.

²⁰⁷ D.W. LIGHT, R. WARBURTON, *Demythologizing the high costs of pharmaceutical research*, in *BioSocieties*, vol. 6, n. 1, 2011, pp. 34–50.

²⁰⁸ EFPIA, op.cit.

²⁰⁹ FARMINDUSTRIA, *Indicatori farmaceutici*, 2023.

²¹⁰ D.W. LIGHT, R. WARBURTON, op.cit.

²¹¹ J.A. DIMASI, H.G. GRABOWSKI, R.W. HANSEN, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*, in *Journal of Health Economics*, vol. 47, 2016, pp. 20–33.

per lo sviluppo di un nuovo medicinale un costo medio di oltre 2,5 miliardi di dollari (corrispondenti a quasi 3,4 miliardi di dollari nel 2023, tenendo conto dell'inflazione), calcolati capitalizzando 1,4 miliardi di dollari di spesa viva (*out-of-pocket cost*) stimati per le fasi antecedenti all'ottenimento dell'AIC. Lo studio è però al centro di diverse critiche che hanno messo in evidenza in particolare i consistenti finanziamenti ricevuti dal Tufts Center da parte dell'industria farmaceutica nel corso degli anni, ma anche l'inaccessibilità dei dati su cui si basa la ricerca, risultando impossibile verificarne la bontà. Queste osservazioni non hanno fermato la popolarità di questa stima, spesso presa come riferimento dal pubblico, dai politici e dai giornalisti a sostegno delle prerogative dell'industria, che da diversi decenni giustifica gli alti prezzi dei medicinali proprio ricorrendo ai presunti alti costi di R&S²¹².

Altre ricerche pervengono a risultati assai diversi. Per esempio, nel 2011 un articolo di *BioSocieties*, contenente un'analisi critica della sovrastima del Tufts Center (che al tempo risultava pari a 802 milioni di dollari), ha ritenuto più ragionevole collocare i costi mediani sostenuti dalle imprese attorno a 43,4 milioni di dollari per ogni nuovo farmaco. Secondo un'altra analisi, basata nello specifico su un campione di dieci medicinali per la cura del cancro, i costi di sviluppo mediani sono di 648 milioni di dollari (con un *range* che va da 157 a 1950,8 milioni)²¹³. Quest'ultima ricerca evidenzia peraltro che a fronte dei 7,2 miliardi di dollari spesi complessivamente dalle dieci case farmaceutiche esaminate, il profitto tratto dalla commercializzazione dei farmaci è stato di ben 67 miliardi di dollari.

Come evidenzia Silvio Garattini dell'Istituto Mario Negri, i costi di ricerca non rappresentano la principale voce del prezzo di un farmaco, ed anzi mediamente corrispondono al 7% del fatturato globale dell'industria farmaceutica. Egli osserva che quando acquistiamo un medicinale paghiamo: il costo di eventuali acquisizioni di aziende, prodotti in fasi iniziali, brevetti; il costo di eventuali licenze su processi e "ingredienti" su cui altre aziende hanno il brevetto; le spese di pubblicità, di lobbying su medici e strutture sanitarie, di commercializzazione. Oltre al margine di profitto che l'azienda farmaceutica vuole trarre, rientra nel prezzo anche il cosiddetto "*value*", ossia «il valore del farmaco, che corrisponde più o meno alle spese che uno Stato, un sistema sanitario (o un cittadino) dovrebbero sostenere per curare una persona con la malattia per cui è necessario quel farmaco»²¹⁴, in cui è incluso anche il valore economico della persona curata, cioè la sua capacità produttiva che sarebbe persa se fosse malata o morisse. Considerando, per esempio, il vaccino *Comirnaty* contro il Covid-19 sviluppato dalla *joint venture* Pfizer-Biontech, le stime sui costi sostenuti per la produzione della singola dose sono pari a 1,18 dollari, mentre il prezzo applicato per il mercato europeo è stato di 19,50 euro per dose nel 2022, 16 volte di più²¹⁵.

L'industria farmaceutica è un vero e proprio gigante dell'economia globale con ricavi mondiali pari a 1.480 miliardi di dollari nel 2022, più che triplicati

²¹² D.W. LIGHT, R. WARBURTON, op.cit.

²¹³ V. PRASAD, S. MAILANKODY, *research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval*, in *JAMA Internal Medicine*, vol. 178, n. 10, 2018.

²¹⁴ S. GARATTINI, op.cit.

²¹⁵ M. BONACCORSI, C. MARCIANO, op.cit.

nell'arco dell'ultimo ventennio²¹⁶, e una stima della futura crescita annua compresa tra il 3% e 6%, raggiungendo i 1.900 miliardi di dollari nel 2027. Gli Stati Uniti costituiscono la fetta principale di questo settore, insieme al Canada ne rappresentano il 52,3%, seguiti dall'Europa con il 22,4% e dalla Cina con l'8,1%. L'Italia si posiziona al settimo posto del ranking globale e vale circa il 3% del fatturato mondiale. Nel 2022 il valore della produzione farmaceutica nel nostro Paese è stato pari a 49 miliardi di euro, con un incremento del 42% rispetto all'anno precedente (dovuto principalmente alle esportazioni legate alla pandemia di Covid-19). Nello stesso anno le imprese farmaceutiche hanno operato investimenti per 3,3 miliardi di euro, di cui 1,9 miliardi in ricerca e sviluppo (il 6,8% del totale degli investimenti nel Paese). Con 68.600 addetti (750.000 in Europa), l'industria si rivela fondamentale per l'occupazione, specialmente del personale laureato e diplomato che ne rappresenta il 90%²¹⁷.

Molti dati testimoniano i risultati positivi per la salute e la qualità della vita ottenuti grazie all'innovazione farmaceutica e sanitaria: l'aspettativa di vita è cresciuta esponenzialmente negli ultimi 50 anni, la mortalità è diminuita del 28% in 20 anni e del 40% per le patologie croniche, le persone che sopravvivono dopo una diagnosi di tumore sono 1 milione in più rispetto a 10 anni fa, per non parlare della disponibilità di medicinali (nel 2007 i farmaci contro le malattie rare erano 7, mentre oggi superano i 120)²¹⁸. Allo stesso tempo si deve tenere in considerazione che «la salute non è un'industria come tutte le altre»²¹⁹, ma è un bene universale che riguarda ognuno di noi personalmente e la collettività nel suo complesso. L'idea di mercato risulta incompatibile con la salute perché ha regole che sono l'opposto di ciò che vogliamo ottenere: le aziende mirano ad aumentare il numero di prodotti e a moltiplicare le vendite per mantenere alti i profitti, con l'obiettivo ultimo di medicalizzare la società, non di prevenire lo sviluppo di patologie²²⁰.

Secondo l'ultimo rapporto dell'AIFA sull'uso dei medicinali²²¹, la spesa farmaceutica pubblica e privata in Italia è stata di 34,1 miliardi di euro nel 2022, costituendo un'importante componente della spesa sanitaria che incide per l'1,8% sul Prodotto Interno Lordo nazionale. Più di 6 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci (nella popolazione anziana tale dato è molto più alto, pari al 98,4%). La spesa farmaceutica pro capite è stata pari a 419,37 euro, mentre i consumi si attestano a 1325,21 DDD/1000 abitanti *die*²²². La spesa per farmaci di classe C a carico del cittadino ha raggiunto circa i 6,5 miliardi di euro, di cui il 54% per farmaci con ricetta e il 46% per farmaci di automedicazione.

²¹⁶ STATISTA, *Pharmaceutical market worldwide revenue 2001-2022*, 29 agosto 2023. <www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>.

²¹⁷ FARMINDUSTRIA, op.cit.

²¹⁸ *Ibid.*

²¹⁹ S. GARATTINI, op.cit.

²²⁰ *Ibid.*

²²¹ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO - *Osservatorio Nazionale Sull'impiego Dei Medicinali, L'uso dei farmaci in Italia: Rapporto Nazionale Anno 2022, 2023.*

²²² La *Defined Daily Dose* (DDD) è un'unità di misura standard internazionale per il consumo di farmaci definita dall'OMS come «*the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults*» (ORGANIZZAZIONE MONDIALE SANITÀ, *Defined Daily Dose* (DDD), <www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>).

3.2. Il mercato dei farmaci generici

Analizzando i consumi farmaceutici spicca in modo particolare un dato, quello sui medicinali equivalenti.

Sebbene le vendite di farmaci generici siano cresciute considerevolmente negli ultimi vent'anni (nel 2001 costituivano solo l'1,1% del totale delle confezioni vedute), l'attuale situazione non appare molto incoraggiante. Negli ultimi 5 anni i generici sembrano essersi assestati attorno al 22% del totale del mercato a confezioni e al 14% del mercato a valori; nel 2022 hanno rappresentato il 19,5% delle vendite di farmaci in classe A, il 2,2% in classe C e appena lo 0,3% nell'area dell'automedicazione. Il dato ancora più allarmante è che i farmaci *branded* con brevetto scaduto – di cui possono essere approvati equivalenti – costituiscono il 53,7% del mercato totale (contro il 22% dei generici); tra i medicinali fuori brevetto, dunque, i generici si fermano al 29% delle confezioni vendute e al 22% del mercato a valori, lasciando una grossa fetta ai produttori *originator*²²³. Ciò che lascia ancora più perplessi è il confronto con le altre realtà europee: per esempio in Germania, Paesi Bassi e Regno Unito nel 2016 la quota di mercato dei medicinali generici è stata superiore al 60%²²⁴.

Le ragioni dietro a tale tendenza del mercato italiano sono almeno duplici. Un primo profilo è rappresentato dalla diffidenza dei pazienti e degli operatori sanitari ad assumere o prescrivere medicinali generici a causa di dubbi e pregiudizi. Secondo uno studio del 2018²²⁵, nonostante le numerose campagne intraprese negli ultimi anni a favore dell'uso di farmaci equivalenti, molti medici e farmacisti ritengono ancora che ci sia una notevole differenza rispetto agli *originator* in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, con il conseguente effetto negativo indiretto sulla propensione dei pazienti al loro impiego. L'analisi ha rilevato «una certa impreparazione dei professionisti in termini di educazione del paziente e di gestione degli eventuali dubbi sull'efficacia dei medicinali equivalenti»²²⁶. La maggior parte degli operatori prescrive o dispensa il prodotto "originale" senza approfondire le cause alla base della convinzione del paziente, identificando nel limitato tempo a disposizione e nella complessità degli argomenti le possibili ragioni di tale prassi. Ulteriore questione sollevata dai professionisti è l'impatto dello *switching* sull'aderenza terapeutica. Essi ritengono in particolare che la sostituzione incontrollata tra medicinali equivalenti sia causa di confusione per i pazienti, con il conseguente rischio di minare il successo terapeutico e la loro salute per mancate o ripetute assunzioni del farmaco.

Un secondo elemento che contribuisce al carattere recessivo del mercato italiano dei medicinali equivalenti può rinvenirsi nelle dinamiche imprenditoriali. Secondo l'Osservatorio Nomisma²²⁷, le imprese di farmaci generici evidenziano una minore capacità di generare redditività rispetto alle società che producono

²²³ Fonte: EGUALIA, *Il mercato italiano dei farmaci generici – equivalenti. Dati gennaio – dicembre 2022, 2023*.

²²⁴ C. GIUA MARASSI *et al.*, *Medicinali equivalenti in Italia: le ragioni della diffidenza di medici e farmacisti*, in *Giornale Italiano di Health Technology Assessment & Delivery*, vol. 11, n. 5, 2018, pp. 1–8.

²²⁵ *Ibid.*

²²⁶ *Ibid.*

²²⁷ OSSERVATORIO NOMISMA, *Il sistema dei farmaci generici in Italia - 2021, 2021*.

medicinali non generici. Nel periodo 2014-2019 il margine operativo lordo – ossia la redditività dell’azienda rispetto alle spese per la gestione operativa – dei genericisti è oscillato tra il 10,6% e l’11,3 %, mentre gli *originator* mostrano valori costantemente superiori, attestandosi al 15,1% nel 2019. Per queste ultime imprese l’incidenza del risultato operativo sui ricavi rappresenta il 10,5%, quasi il doppio di quanto rilevato nelle imprese di farmaci equivalenti (5,3%). La differenza di redditività più marcata si osserva nell’andamento dell’utile netto rispetto ai ricavi: nel 2019 la redditività delle vendite per le imprese di farmaci non generici è stata pari all’8,4%, mentre per i generici si è fermata all’1,7%, influenzando a tale proposito anche «la gestione finanziaria all’interno delle aziende, che vede quelle di farmaci generici ricorrere maggiormente ai canali esterni per finanziarsi, fronteggiando dunque in media maggiori oneri finanziari».

Si consideri inoltre che l’alta inflazione che ha contrassegnato l’economica europea e mondiale negli ultimi anni ha colpito duramente anche il settore dei medicinali equivalenti. Gli elevati costi dell’energia e delle materie prime unitamente al complesso regime dei prezzi dei farmaci si sono rivelati in molti Paesi devastanti per l’industria dei generici e di conseguenza per la salute dei pazienti. Numerosi sono i prodotti scomparsi dal mercato perché la loro produzione era diventata economicamente insostenibile: per esempio, in Belgio un farmaco fuori brevetto su cinque in vendita un anno fa non è più sul mercato, mentre in Romania sono scomparsi oltre 2.000 farmaci²²⁸.

Trascorsi i lunghi anni di protezione concessa ai farmaci di nuova invenzione – spesso prolungati tramite strategie di *evergreening* o tramite fitti grovigli di brevetti e altri diritti di proprietà intellettuale – la collettività è posta nelle condizioni di beneficiare di prezzi nettamente inferiori grazie all’approvazione delle alternative generiche, tuttavia, come osservato, numerosi sono gli ostacoli che tale meccanismo deve affrontare. In aggiunta alla campagna di disinformazione volta a destabilizzare il valore dei medicinali equivalenti, spesso sono «le stesse industrie che detengono il brevetto a produrre anche il generico, per esempio per mantenere una posizione di dominanza su quei mercati in cui i farmaci generici hanno conquistato la maggioranza, in alcuni casi addirittura l’80 per cento del mercato»²²⁹. Questa strategia è particolarmente diffusa negli Stati Uniti dove si è affermata la dicotomia *authorized generics/branded generics*, indicando con la prima nozione quei medicinali equivalenti commercializzati dallo stesso produttore del farmaco *originator*, prima della scadenza del brevetto, sfruttando la medesima AIC²³⁰. Numerose sono le grandi aziende farmaceutiche che hanno creato apposite società dedicate alla produzione dei propri generici; un esempio è Greenstone LLC, fondata più di 25 anni fa da Pfizer Inc., che si

²²⁸ EURACTIV, *How inflation has disrupted generic drugs market. European special report*, 2023.

²²⁹ S. GARATTINI, op.cit.

²³⁰ Cfr. GLOBALDATA HEALTHCARE, *Authorised generics: a poorly known pharma tactic to fend off competition*, Pharmaceutical Technology, 14 agosto 2019, <www.pharmaceutical-technology.com/comment/generic-drugs-industry-2019/>; J. HANCOCK, S. LUPKIN, *Drugmakers master rolling out their own generics to stifle competition*, KFF Health News, 5 agosto 2019, <kffhealthnews.org/news/drugmakers-now-masters-at-rolling-out-their-own-generics-to-stifle-competition/>; B. LATWAL, A. CHANDRA, *Authorized generics vs. branded generics: a perspective*, in *Journal of Generic Medicines*, 2020; J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, *The changing face of the pharmaceutical industry and intellectual property rights*, in *The Journal of World Intellectual Property*, vol. 8, n. 5, 2005, pp. 599–623.

occupa della realizzazione di una settantina di farmaci del brand come *authorized generics*²³¹.

3.3. Il valore della sperimentazione clinica

Come si è visto, una delle fasi fondamentali dello sviluppo dei farmaci è quella delle sperimentazioni cliniche. Con la pandemia di Covid-19 il tema ha assunto grande notorietà presso il pubblico, uscendo dalla sua naturale nicchia specialistica ed entrando nei dibattiti televisivi e sui social network. Il valore della ricerca clinica – nei suoi diversi aspetti scientifici, economici, sociali ed umani – era già ben noto a tutti coloro che operano nel settore, ma con le recenti vicende vi è stata un'importante presa di coscienza da parte delle istituzioni e dell'opinione pubblica sull'importanza dell'avere un ecosistema di ricerca clinica efficace, ben organizzato e di alto valore scientifico, un fattore cruciale per la sopravvivenza della nazione, sia come società che come sistema economico²³².

Dall'ultimo rapporto dell'AIFA sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia²³³ emerge che nel 2022 sono state autorizzate nel nostro Paese 663 sperimentazioni, un dato in linea con la media dell'ultimo decennio, di cui 126 (19%) in Fase I, 222 (33,5%) in Fase II, 272 (41%) in Fase III, 43 (6,4%) in Fase IV, mentre non è stato registrato alcuno studio di bioequivalenza. Assolutamente prevalenti sono gli studi multicentrici (85,6%) rispetto a quelli monocentrici e gli studi internazionali (88,7%) sui nazionali (11,3%). Le aree terapeutiche più indagate sono le neoplasie, le malattie del sistema nervoso e le patologie del sistema immunitaria, con un avanzamento negli ultimi anni degli studi in tema di malattie virali e malattie delle vie respiratorie a causa del Covid-19. La tipologia di popolazione in studio risulta essere per la quasi totalità composta da pazienti (98,2%), mentre le tipologie volontari sani e miste hanno quote contenutissime (1,0% e 0,8%). Per quanto riguarda i promotori degli studi si osserva un marcato e crescente divaricamento tra la quota di sperimentazioni *profit* (85%) e *non profit* (15%). Si consideri poi che nell'ambito *profit* le prime 24 aziende realizzano la metà delle sperimentazioni e la prima in classifica (Novartis Pharma Ag) ha ottenuto l'autorizzazione per 31 studi; nel settore *non profit*, invece, nel 2022 nessun centro ha superato i 3 studi autorizzati. Se si considerano le finalità degli studi: efficacia e sicurezza si confermano le valutazioni maggiormente indagate, seguite dagli studi di farmacocinetica, terapia, farmacodinamica, farmacogenetica, farmacogenomica e studio dose-risposta. I restanti obiettivi (farmacoeconomia, profilassi, diagnosi, bioequivalenza) hanno tutte percentuali di presenza inferiori al 5%.

Il settore della ricerca clinica è un'eccellenza del nostro sistema scientifico ed economico ed è un motore di sviluppo ed avanzamento per l'intero Paese, rappresentando circa il 23% delle sperimentazioni europee. Esistono però in Italia concrete difficoltà ad esprimere tutte le potenzialità dell'ecosistema e ad attirare gli investimenti internazionali. Per esempio, siamo ancora lontani

²³¹ U.S. PHARMACIST, *Authorized generics: what pharmacists should know*, 18 giugno 2020, <www.uspharmacist.com/article/authorized-generics-what-pharmacists-should-know>.

²³² L. ANGERAME et al., *Il valore delle sperimentazioni cliniche in Italia: Report 2020*, ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche, 2021.

²³³ AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, op.cit. (n. 128).

dall'obiettivo raccomandato dall'UE di dedicare il 3% del PIL alla ricerca (in Italia l'investimento si ferma all'1,43%, con solo lo 0,5% di fonte pubblica); si consideri poi che il nostro Paese si colloca in penultima posizione in una classifica di 10 Paesi europei per il numero di pazienti coinvolti in sperimentazioni cliniche per milione di abitanti (gli studi in Italia arruolano circa 35.000 pazienti l'anno).

Uno studio del 2021 del centro ALTEMS²³⁴ ha messo in evidenza le ricadute delle sperimentazioni cliniche in termini di valore economico e sociale. Il valore economico si esprime attraverso diversi fattori, vi sono anzitutto i già citati investimenti diretti dei soggetti pubblici e privati, del cui ammontare complessivo però non sono disponibili dati completi e continuativi. Alcune analisi hanno rilevato nel 2016 un totale di finanziamenti alla ricerca clinica di 788 milioni euro e di circa 752 milioni nell'anno successivo. In media il 92% dei finanziamenti diretti proviene dal settore *profit* delle aziende farmaceutiche, mentre la quota di finanziamento pubblico non supera il 5%. Un secondo profilo è rappresentato dall'indotto e dalle ricadute economiche positive degli investimenti: le sperimentazioni generano infatti importanti ricadute sulla filiera del settore. In particolare, le attività di disegno, conduzione e gestione di *trial* clinici richiedono l'acquisto di beni e servizi da diversi soggetti: *Contract Research Organization* (CRO); fornitori di servizi alle aziende; laboratori di analisi e fornitori di servizi di diagnostica clinica; corrieri per il trasporto di campioni biologici e documenti. Per ogni euro investito nelle sperimentazioni l'industria farmaceutica genera 1,95 euro di valore aggiunto per l'economia, con un effetto leva di 2,95. In terzo luogo, si deve considerare l'impatto sull'occupazione: il disegno, la gestione, la conduzione dei *trial* richiedono diversi profili professionali di elevata specializzazione (personale medico e non nei centri sperimentali, personale di supporto alla conduzione presso le aziende promotrici e le CRO, personale dedicato al disegno e all'analisi dei trial, personale dell'indotto e dei servizi). Si stima che vi siano 6650 addetti nel settore di ricerca e sviluppo farmaceutico e 2200 nelle CRO affiliate, con un effetto leva occupazionale pari a 1,66. Infine, da un punto di vista economico rilevano i risparmi di costi ed i benefici indiretti per il Sistema Sanitario Nazionale e per le strutture sanitarie dove si svolgono i *trial* clinici, specie grazie all'erogazione gratuita dei farmaci sperimentali e di controllo somministrati ai pazienti e alle numerose prestazioni diagnostiche e analisi di laboratorio che vengono eseguite. Si stima che per ogni euro investito dalle aziende *sponsor* nei *trial* clinici, il SSN ottenga benefici complessivi pari a 2,77 euro.

La ricerca di ALTEMS mette in luce anche il significativo valore non economico delle sperimentazioni cliniche sia in termini di benefici diretti che indiretti. I pazienti hanno la possibilità di assumere farmaci innovativi con diversi anni di anticipo rispetto alla loro commercializzazione, con un frequente miglioramento della loro condizione e della loro qualità di vita. Vi è poi una correlazione tra ricerca e qualità dell'assistenza sanitaria in quanto i centri di cura che ospitano i *trial* godono di una notevole crescita professionale del personale. Si consideri poi l'utilità derivante per l'intera società, soprattutto in termini di allungamento della vita media e di miglioramento della qualità della vita generale.

²³⁴ L. ANGERAME et al., op.cit.

Si conclude che le sperimentazioni cliniche sono «un potente motore di sviluppo, la cui importanza dal punto di vista macroeconomico è amplificata dal suo carattere anticiclico»²³⁵. ALTEMS sottolinea come nonostante il nostro Paese si collochi ai primi posti in Europa e nel mondo per la produzione di farmaci e per la dimensione del mercato farmaceutico, l'ecosistema delle sperimentazioni cliniche possiede notevoli potenzialità ed attrattive non sfruttate appieno. I principali fattori limitanti sono individuati nell'impianto normativo e regolatorio non adeguato alle attuali necessità del settore (con tempi di approvazione delle sperimentazioni ritenuti eccessivamente lunghi²³⁶) e nella mancanza di risorse lamentata dai centri sperimentali in termini di personale dedicato, di fondi per la conduzione dei *trial*, da cui derivano difficoltà nell'arruolamento, e in termini di *gap* nella digitalizzazione.

²³⁵ *Ibid.*

²³⁶ Si consideri che lo studio è antecedente alla piena entrata in vigore del nuovo regime introdotto con il Regolamento (UE) n. 536/2014.

Capitolo 2

Data exclusivity: framework normativo

1. Quadro generale sulla proprietà intellettuale nel settore farmaceutico

Il settore farmaceutico e la disciplina normativa che lo circonda sono fondati su un delicato equilibrio tra due opposte esigenze. Da un lato, l'accesso ai medicinali e la ricerca possono essere ricondotti all'interesse fondamentale della tutela della salute, un diritto sancito dall'articolo 32 della Costituzione italiana e da numerose fonti internazionali. Dall'altro lato, in un contesto in cui la ricerca farmaceutica è quasi esclusivamente portata avanti dall'industria, si pone la necessità di garantire alle imprese innovatrici un ritorno sugli investimenti di tempo e di denaro effettuati per lo sviluppo di nuovi medicinali.

Il tema della proprietà intellettuale è uno degli ambiti in cui l'incontro tra questi due interessi confliggenti è maggiormente evidente. La materia è cresciuta di rilevanza a partire dagli ultimi decenni dello scorso secolo, quando si è iniziato a comprendere il potenziale economico che può derivare dallo sfruttamento delle varie forme di tutela garantite. Una volta affermata l'idea che *più* proprietà intellettuale equivale a *più* innovazione, in tutto il mondo si sono iniziate a introdurre forme sempre più elaborate di privativa, nella speranza di stimolare il progresso tecnologico e di attirare investimenti.

Nel campo dei medicinali, il principale beneficiario di questa continua riconsiderazione dei legislatori nella previsione di sempre più pervasivi monopoli è stato il settore privato dell'industria farmaceutica, che, come si è visto, ha conseguito negli ultimi anni dei ricavi esorbitanti. In molti casi però pare essere dimenticato l'altro interesse in gioco, quello della salute collettiva ed individuale che si esplica anzitutto tramite la possibilità di accedere a cure abordabili. La pandemia di Covid-19 e le diffuse carenze di farmaci che hanno contrassegnato gli ultimi anni hanno riportato l'attenzione sul delicato bilanciamento tra istanze pubbliche e rivendicazioni private nella regolamentazione del mercato dei medicinali.

Nei successivi paragrafi verranno illustrate le principali forme di proprietà intellettuale che interessano il settore farmaceutico, la cui comprensione è necessaria per poter delineare il quadro in cui si inserisce il tema principale del presente scritto, ossia l'istituto della *data exclusivity*.

1.1. Brevetto

Il brevetto è un titolo giuridico in forza del quale al titolare viene riconosciuto un diritto di privativa industriale, «vale a dire di monopolio temporaneo di sfruttamento sul trovato oggetto del brevetto stesso, consistente nel diritto esclusivo di attuare l'invenzione e di trarne profitto nel territorio dello Stato e quindi di realizzare il trovato, di disporne e di farne oggetto di commercio, nonché di vietare a terzi di produrlo, usarlo, metterlo in commercio, venderlo o

importarlo»²³⁷. In base all'art. 45 d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30²³⁸ (Codice della proprietà industriale, c.p.i.) «possono costituire oggetto di brevetto per invenzione le invenzioni, di ogni settore della tecnica, che sono nuove e che implicano un'attività inventiva e sono atte ad avere un'applicazione industriale». Dunque, per ottenere la protezione, l'invenzione, oltre a dover essere brevettabile e quindi caratterizzata da un *quid* materiale (prodotto, procedimento, uso), deve soddisfare i requisiti: della novità (il trovato non deve essere già descritto nello stato della tecnica); dell'originalità o attività inventiva (il trovato non deve risultare in modo evidente dallo stato della tecnica, secondo il giudizio della persona esperta del ramo); dell'industrialità (il trovato deve essere di utilizzo in campo industriale); della liceità (l'invenzione non deve essere contraria all'ordine pubblico e al buon costume)²³⁹.

Sebbene oggi sia complesso pensare all'industria farmaceutica senza considerare il profitto generato dallo sfruttamento economico dei brevetti, in Italia e in diversi altri Paesi, la brevettabilità in questo settore è stata riconosciuta relativamente di recente. Sin dalla prima legge italiana sui brevetti risalente al 1855²⁴⁰ si era espressamente esclusa la brevettazione dei prodotti farmaceutici a causa della «preoccupazione per il 'rincarimento cagionato dalla privativa' e l'idea che allo scopritore - inventore - filantropo, il quale dispensa a tutti gli uomini il frutto delle sue ricerche a rimedio della fisica fragilità, non spett[asse] nessuna forma di remunerazione economica»²⁴¹; si temeva inoltre che «ciarlatani, speciali e 'segretisti' profittassero dell'attestato di privativa per smerciare prodotti non utili alla salute»²⁴². Soltanto nel 1978 la Corte costituzionale dichiarò l'illegittimità costituzionale dell'articolo 14 r.d. 29 giugno 1939, n. 1127²⁴³ che vietava i brevetti sui medicinali, sulla base di un contrasto con gli articoli 3 e 41 Cost., in ragione dell'ingiusto svantaggio arrecato agli imprenditori del settore farmaceutico rispetto agli imprenditori di altri comparti, e con l'articolo 9 Cost. che sancisce il dovere della Repubblica di promuovere la ricerca scientifica e tecnica. Il contesto in cui veniva pronunciata la sentenza era quello di un'industria farmaceutica con una forte tendenza di proporre ai cittadini innumerevoli versioni dello stesso farmaco, dal momento che copiare era molto più conveniente che investire nella ricerca e nello sviluppo di un farmaco nuovo²⁴⁴. Per questo motivo la decisione della Corte costituzionale fu accolta positivamente da diverse parti, nella speranza di un maggiore stimolo per la ricerca, nell'interesse dei pazienti e del loro diritto alla salute.

Per quanto concerne il contenuto che i brevetti possono assumere nel campo dei medicinali, possono essere individuate tre diverse tipologie. In primo luogo, essi possono avere ad oggetto «molecole di sintesi chimica, molecole

²³⁷ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

²³⁸ Decreto legislativo 10 febbraio 2005, n. 30. Codice della proprietà industriale, a norma dell'articolo 15 della legge 12 dicembre 2002, n. 273.

²³⁹ S. MERLI, *Il brevetto nel settore farmaceutico*, I Quaderni di PharmaStar (www.pharmastar.it).

²⁴⁰ Legge del Regno di Sardegna 12 marzo 1855, n. 782, estesa dopo l'unificazione all'intero territorio italiano.

²⁴¹ Corte costituzionale, 20 marzo 1978, n. 20.

²⁴² *Ibid.*

²⁴³ Regio decreto 29 giugno 1939, n. 1127. Testo delle disposizioni legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali.

²⁴⁴ S. GARATTINI, op.cit.

naturali purificate, prodotti ricombinanti o derivati dall'ingegneria genetica, così come le composizioni farmaceutiche caratterizzate dalla presenza di più ingredienti tra principi attivi ed eccipienti vari»²⁴⁵. Si parla in questo caso di *brevetti di prodotto*: per il loro rilascio è necessario che la sostanza sia descritta in modo chiaro e sia identificata in modo tecnicamente preciso, attraverso la formula di struttura generale o la sequenza nucleotidica o amminoacidica; deve altresì esserne illustrato il procedimento di sintesi, isolamento o purificazione. Il titolo in questione garantisce «un monopolio su tutti gli usi e su tutti i procedimenti applicabili per analogia al prodotto nuovo, senza un obbligo a dimostrarne l'effettiva riduzione in pratica»²⁴⁶. Una seconda tipologia è rappresentata dal *brevetto di procedimento*, con cui è possibile ottenere una privativa sul processo di sintesi o manifattura di un determinato prodotto, anche se già noto. In questo caso la protezione è più limitata in quanto non si estende alle eventuali modalità alternative per la sintesi del medesimo principio attivo. Infine, grazie al *brevetto di ulteriore uso medico* è possibile ottenere la tutela brevettuale di una nuova indicazione terapeutica per un prodotto di cui sia già stata dimostrato un primo utilizzo in campo medico, a patto che se ne possa dimostrare la non ovvietà rispetto al precedente impiego. I nuovi meccanismi molecolari che sottendono tale nuova attività terapeutica di per sé non possono essere brevettati a meno che non siano inequivocabilmente correlati con una specifica patologia.

In base a quanto stabilito dall'articolo 45 c.p.i., non possono costituire oggetto di brevetto «i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale». Queste nozioni sono state oggetto di interpretazione restrittiva in diverse pronunce: per esempio, lo European Patent Office (EPO) ha ritenuto brevettabili i metodi diagnostici *in vitro* che riguardano solo l'acquisizione di parametri intermedi utili per la formulazione della diagnosi, ma non costituenti il metodo diagnostico nella sua globalità²⁴⁷.

Una disciplina speciale è prevista per le invenzioni biotecnologiche, la cui brevettabilità è stata oggetto di discussione per diverso tempo a causa delle considerazioni etiche che tale materia implica. Nel 1998 la Direttiva europea 98/44/CE²⁴⁸ (recepita oggi dagli articoli 81-*bis-octies* c.p.i.) ha sancito la possibilità di brevettare i prodotti consistenti in materiale biologico, nonché i procedimenti attraverso i quali essi vengono prodotti, lavorati o impiegati²⁴⁹,

²⁴⁵ S. MERLI, op.cit.

²⁴⁶ *Ibid.*

²⁴⁷ *Ibid.*

²⁴⁸ *Direttiva 98/44/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 luglio 1998 sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche.*

²⁴⁹ Nello specifico l'art. 81-*quater* c.p.i. stabilisce: «sono brevettabili purché abbiano i requisiti di novità e attività inventiva e siano suscettibili di applicazione industriale: a) un materiale biologico, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale; b) un procedimento tecnico attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato materiale biologico, anche se preesistente allo stato naturale; c) qualsiasi nuova utilizzazione di un materiale biologico o di un procedimento tecnico relativo a materiale biologico; d) un'invenzione relativa ad un elemento isolato dal corpo umano o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico, anche se la sua struttura è identica a quella di un elemento naturale, a condizione che la sua funzione e applicazione industriale siano concretamente indicate e descritte. Per procedimento tecnico si intende quello che soltanto

escludendo invece tale possibilità per il corpo umano (compresa la scoperta di un suo elemento o della sequenza di un gene) e per quei casi in cui lo sfruttamento commerciale dell'invenzione «è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali»²⁵⁰ (in particolare per ipotesi come: la clonazione umana, la modificazione dell'identità genetica germinale, l'utilizzazione di embrioni umani, la modificazione dell'identità genetica degli animali, i protocolli di screening genetico, le sequenze di DNA).

La domanda di brevetto – che deve contenere un titolo, un riassunto, una descrizione, una o più rivendicazioni ed eventuali disegni – va depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi (UIBM) o una Camera di Commercio, che valuta l'antioriorità e la brevettabilità. Una volta rilasciato, il titolo ha validità nel solo territorio nazionale (salva oggi la possibilità di ottenere il c.d. brevetto europeo ad effetto unitario²⁵¹) ed ha una durata di 20 anni dalla data di deposito della domanda. Il mantenimento della privativa è soggetto a due condizioni: (i) che l'oggetto del brevetto sia attuato (fabbricato/importato e venduto in Italia) entro tre anni; (ii) che siano regolarmente pagate le relative spese di mantenimento. In caso di inosservanza sarà possibile la concessione di una licenza obbligatoria ex articolo 70 c.p.i. e, nel caso di persistente mancata attuazione, si verificherà la decadenza dal titolo²⁵².

Un meccanismo di licenze obbligatorie è stato previsto anche a livello comunitario con il Regolamento (CE) n. 816/2006²⁵³ in base al quale l'amministrazione può consentire a terzi di utilizzare un brevetto relativo ad un prodotto farmaceutico senza l'autorizzazione del titolare dei diritti ai fini dell'esportazione verso Paesi con problemi di salute pubblica per far fronte al problema dell'accesso ai medicinali. In Italia, inoltre, in sede di conversione in legge del d.l. 31 maggio 2021, n. 77²⁵⁴ è stato introdotto l'articolo 70-*bis* c.p.i. che ha istituito la "Licenza obbligatoria in caso di emergenza nazionale sanitaria".

l'uomo è capace di mettere in atto e che la natura di per se stessa non è in grado di compiere; e) un'invenzione riguardante piante o animali ovvero un insieme vegetale, caratterizzato dall'espressione di un determinato gene e non dal suo intero genoma, se la loro applicazione non è limitata, dal punto di vista tecnico, all'ottenimento di una determinata varietà vegetale o specie animale e non siano impiegati, per il loro ottenimento, soltanto procedimenti essenzialmente biologici, secondo le modalità previste dall'articolo 170-bis, comma 6».

²⁵⁰ Articolo 81-*quinquies* d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30, introdotto dal d.lgs. 13 agosto 2010, n. 131 (*Modifiche al decreto legislativo 10 febbraio 2005, n. 30, recante il codice della proprietà industriale, ai sensi dell'articolo 19 della legge 23 luglio 2009, n. 99*) che ha recepito nell'ordinamento nazionale la Direttiva, attraverso l'aggiunta della Sezione IV-*bis* (articoli 81-*bis-octies*) al Capo II del c.p.i.

²⁵¹ Si veda MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY, *Brevetto Europeo con effetto Unitario*, Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, 12 settembre 2023, <uibm.mise.gov.it/index.php/it/brevetti/brevetto-europeo-con-effetto-unitario>.

²⁵² MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY, *Mantenere un brevetto*, Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, <uibm.mise.gov.it/index.php/it/brevetti/vita-di-un-brevetto/mantenere-un-brevetto>.

²⁵³ *Regolamento (CE) n. 816/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 17 maggio 2006 concernente la concessione di licenze obbligatorie per brevetti relativi alla fabbricazione di prodotti farmaceutici destinati all'esportazione verso paesi con problemi di salute pubblica.*

²⁵⁴ *Decreto-legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito con legge 29 luglio 2021, n. 108, recante Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure.*

Questo meccanismo può essere attivato con decreto del Ministero della Salute per fare fronte a comprovate difficoltà nell'approvvigionamento di specifici medicinali o dispositivi medici ritenuti essenziali. La norma nasce chiaramente dalle problematiche emerse nella gestione della pandemia di Covid-19.

Le stesse preoccupazioni hanno mosso anche le istituzioni europee che nell'aprile del 2023 hanno presentato una Proposta di Regolamento relativa alla concessione di licenze obbligatorie per la gestione delle crisi²⁵⁵, volta ad istituire una procedura tramite cui la Commissione, nel caso in cui sia attivata o dichiarata una modalità di crisi o una modalità di emergenza, possa rilasciare licenze obbligatorie valide in tutto il territorio dell'Unione. Come emerge dalla Proposta, la crisi Covid-19 ha messo in risalto che il sistema brevettuale si basa su un equilibrio tra gli interessi confliggenti dell'accesso ai prodotti sanitari e il mantenimento degli incentivi all'innovazione. Con la pandemia è emerso in particolare il ruolo che i diritti di proprietà intellettuale potrebbero e dovrebbero svolgere in una crisi nel garantire un rapido accesso a prodotti e tecnologie critici anche in assenza di accordi volontari.

1.1.1. Certificato complementare di protezione

La protezione delle invenzioni garantita dal brevetto ha una durata pari a due decenni e, sebbene si tratti di un periodo relativamente lungo, da tempo esso è oggetto di critiche da parte delle aziende farmaceutiche. Nello specifico, l'industria mette in evidenza che, dal momento che la brevettazione relativa ai nuovi medicinali spesso avvenga nelle prime fasi della ricerca o dello sviluppo, si verifica una significativa riduzione *de facto* del periodo di esclusività a causa del tempo necessario per lo svolgimento delle sperimentazioni precliniche e cliniche e per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le imprese lamentano che, se non avessero questo onere amministrativo, esse potrebbero beneficiare per ogni nuovo medicinale di un ventennio pieno di monopolio, mentre allo stato attuale tale periodo è spesso inferiore anche a dieci anni.

A questo proposito è intervenuto dapprima il legislatore nazionale con l'introduzione nel 1991 del certificato complementare di protezione (CCP)²⁵⁶, seguito poco dopo dal legislatore comunitario che nel 1992²⁵⁷ ha istituito il certificato protettivo complementare per i medicinali (*supplementary protection certificate*, SPC). Il meccanismo consente di richiedere entro sei mesi dal rilascio

²⁵⁵ *Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla concessione di licenze obbligatorie per la gestione delle crisi, che modifica il regolamento (CE) n. 816/2006 (27 aprile 2023; COM(2023) 224 final; 2023/0129(COD)).*

²⁵⁶ Il certificato ha fatto la prima comparsa in Italia con la legge 19 ottobre 1991, n. 349 (*Disposizioni per il rilascio di un certificato complementare di protezione per i medicinali o i relativi componenti, oggetto di brevetto*) che ne prevedeva una durata di massima di addirittura 18 anni. In seguito all'entrata in vigore del Regolamento comunitario nel 1993 vi è stata una sovrapposizione dei due regimi che ha dato vita a non pochi problemi e a diversi interventi normativi volti a ridurre coattivamente la durata dei certificati rilasciati nel vigore della disciplina nazionale.

²⁵⁷ *Regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio, del 18 giugno 1992, sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali, oggi codificato nel Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 maggio 2009 sul certificato protettivo complementare per i medicinali.*

dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale un certificato che conferisce gli stessi diritti attribuiti dal brevetto di base ed è soggetto alle stesse limitazioni e agli stessi obblighi. Il certificato ha efficacia a decorrere dalla scadenza del brevetto ed offre protezione per un periodo ulteriore pari «al periodo intercorso tra la data del deposito della domanda del brevetto di base e la data della prima autorizzazione di immissione in commercio nella Comunità, ridotto di cinque anni» e in ogni caso per non più di cinque anni (articolo 13 Regolamento (CE) N. 469/2009), salva la possibile proroga di sei mesi nel caso di medicinali per uso pediatrico.

Si tratta in sintesi di un diritto di proprietà intellettuale *sui generis* che garantisce una protezione brevettuale prolungata e sufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca farmaceutica. Come emerge dal Regolamento europeo l'obiettivo è quello di prevenire il rischio di trasferimento dei centri di ricerca verso Paesi terzi che offrono una migliore protezione, considerando al contempo tutti gli interessi in gioco – specie quelli della salute pubblica – in un settore così complesso e sensibile come quello farmaceutico.

Nel 2019 il legislatore comunitario è nuovamente intervenuto²⁵⁸ per consentire ai fabbricanti di medicinali generici e biosimilari, durante il periodo di validità del SPC, di fabbricare il prodotto protetto ai fini dell'esportazione in Paesi terzi e di iniziare a fabbricare medicinali generici e biosimilari nei sei mesi antecedenti la scadenza del certificato, a fini di stoccaggio per la successiva immissione in commercio. In questo modo si è voluto rimediare allo svantaggio competitivo dei fabbricanti stabiliti nell'Unione rispetto a quelli che operano in paesi terzi in cui la protezione offerta è minore o del tutto assente.

Si consideri peraltro che il 27 aprile 2023, la Commissione ha pubblicato un'estensiva proposta di riforma del regime degli SPC nell'ottica di una maggiore semplificazione trasparenza e tenendo conto del nuovo Brevetto unitario²⁵⁹.

1.2. Marchio

Trattando la questione delle intersezioni tra lo sviluppo dei medicinali e la proprietà intellettuale, non si può non menzionare il tema del marchio. Anche in questo caso sussiste l'esigenza di bilanciare gli interessi imprenditoriali e commerciali con le peculiarità del settore farmaceutico e la tutela del diritto fondamentale alla salute.

Il marchio è il segno utilizzato dall'imprenditore per distinguere i propri prodotti e servizi. Una volta registrato presso l'UIBM (e, per alcuni aspetti, anche in assenza di registrazione), esso conferisce al titolare la facoltà di farne uso esclusivo nei modi e nei limiti stabiliti dalla legge. Ai fini della registrazione è necessario il rispetto dei requisiti della novità, capacità distintiva e liceità; l'oggetto può essere costituito da tutti i segni – in particolare le parole, compresi

²⁵⁸ Regolamento (UE) 2019/933 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 maggio 2019, che modifica il regolamento (CE) n. 469/2009 sul certificato protettivo complementare per i medicinali.

²⁵⁹ COMMISSIONE EUROPEA, *Supplementary protection certificates for pharmaceutical and plant protection products*, Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, <single-market-economy.ec.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/patent-protection-eu/supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-and-plant-protection-products_en>.

i nomi di persone, i disegni, le lettere, le cifre, i suoni, la forma del prodotto o della confezione di esso, le combinazioni o le tonalità cromatiche – purché siano atti a distinguere i prodotti o il servizio da quello di altre imprese e sia idoneo ad essere rappresentati nel registro²⁶⁰.

Il marchio farmaceutico si caratterizza per alcune specificità. Anzitutto, accanto alla funzione distintiva, che consente ai medici e ai pazienti di correlare ciascun medicinale ad uno specifico imprenditore, il marchio ha in questo ambito anche una funzione di consolidamento dell'affidamento del paziente rispetto alla propria terapia²⁶¹. Una seconda peculiarità è rappresentata dal frequente utilizzo dei marchi deboli in questo settore: i nomi commerciali dei farmaci sono spesso il risultato di una combinazione tra una componente di fantasia e una parte meramente descrittiva del prodotto che richiama il nome del principio attivo oggetto dell'autorizzazione. Si consideri inoltre l'alto rischio di volgarizzazione – e conseguente decadenza dalla protezione – che corrono i marchi farmaceutici: un esempio noto è l'*Aspirina*, che già nel 1921 ha perso negli Stati Uniti la qualifica di marchio perché diventata un termine generico²⁶².

Nella valutazione del giudizio di confondibilità sussiste per i farmaci un irrisolto dibattito circa il pubblico di riferimento da tenere in considerazione: secondo alcuni, il marchio farmaceutico è destinato ad espletare le proprie funzioni di identificazione nei confronti di medici e specialisti, quali utilizzatori attenti e competenti; secondo altri, il pericolo di confusione va valutato sempre in relazione al pubblico indifferenziato, inclusi i consumatori finali, dotati di media attenzione, intelligenza e cultura.

Si consideri infine l'esigenza di coordinare la disciplina del marchio con i profili attinenti alla denominazione del prodotto farmaceutico in sede di autorizzazione alla commercializzazione: sebbene i due profili rimangano autonomi, è inevitabile una loro connessione. Nello specifico, la domanda per l'ottenimento dell'AIC deve contenere la *denominazione del medicinale*, «che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio»²⁶³. Nel caso delle autorizzazioni centralizzate, l'EMA si avvale di un *Name Review Group* per verificare l'idoneità del nome, che potrebbe costituire un problema per la salute pubblica e un potenziale rischio per la sicurezza. In base alle linee guida dell'Agenzia europea²⁶⁴, si deve valutare in particolare che la denominazione «non causi confusione nella stampa, nella scrittura a mano o nella pronuncia con nomi di farmaci già esistenti; non dia connotazioni fuorvianti in merito agli utilizzi terapeutici, farmaceutici, nonché in ordine alla composizione del prodotto; non appaia offensivo e non abbia una connotazione 'cattiva' in una qualsiasi delle lingue ufficiali dell'Unione europea»²⁶⁵.

²⁶⁰ Articolo 7 d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30.

²⁶¹ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

²⁶² *Ibid.*

²⁶³ Articolo 1, numero 20 Direttiva 2001/83/CE.

²⁶⁴ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure*, Comitato per i medicinali per uso umano, EMA/CHMP/287710/2014 – Rev. 6, 2014.

²⁶⁵ G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.

La domanda di AIC deve altresì riportare la *denominazione comune internazionale* (DCI) raccomandata dall'OMS (o, in mancanza, la denominazione comune consuetudinaria) e disponibile nell'elenco degli *International Nonproprietary Names* (INN) che l'Organizzazione gestisce dal 1953. Molte sono le voci che oggi esortano all'abbandono delle denominazioni di fantasia dei medicinali e a una maggiore valorizzazione del nome generico. Si ritiene che in questo modo si garantirebbe una maggiore concorrenza e conseguentemente un vantaggio in termini di risparmio per consumatori. Spesso, infatti, anche una volta scaduti i vari diritti di privativa sul nuovo farmaco, la notorietà acquisita dal prodotto "originale" continua ad influenzare le scelte degli operatori sanitari e dei pazienti, ostacolando la diffusione delle versioni equivalenti, ritenute meno sicure ed efficaci. L'utilizzo della denominazione comune avrebbe anche altri vantaggi: «si semplificherebbe la necessità da parte del medico di memorizzare tutti i nomi commerciali con cui vengono prescritti i farmaci; si eviterebbero confusioni fra nomi commerciali simili ma che contengono principi attivi diversi e magari hanno azioni diverse; sarebbe più facile per medici, ricercatori o anche solo cittadini interessati seguire la letteratura scientifica»²⁶⁶.

1.3. Segreto commerciale

In base all'articolo 98 c.p.i.:

per segreti commerciali si intendono le informazioni aziendali e le esperienze tecnico-industriali, comprese quelle commerciali, soggette al legittimo controllo del detentore, ove tali informazioni: a) siano segrete, nel senso che non siano nel loro insieme o nella precisa configurazione e combinazione dei loro elementi generalmente note o facilmente accessibili agli esperti ed agli operatori del settore; b) abbiano valore economico in quanto segrete; c) siano sottoposte, da parte delle persone al cui legittimo controllo sono soggette, a misure da ritenersi ragionevolmente adeguate a mantenerle segrete.

Il detentore dei segreti commerciali ha il diritto di vietare ai terzi di acquisire, rivelare a terzi o utilizzare in modo abusivo tali informazioni. Si tratta di uno strumento di tutela della proprietà intellettuale ulteriore rispetto a quelli già illustrati, che in ambito farmaceutico garantisce una protezione aggiuntiva delle informazioni attinenti ai medicinali. Se comparato al brevetto, si può osservare che il segreto commerciale, da un lato, ha una portata più limitata, in quanto la tutela non si estende ai casi in cui l'informazione è conseguita tramite scoperta o creazione indipendente o tramite operazioni di *reverse engineering*; dall'altro lato, però, si deve considerare che il segreto ha una durata indefinita, può essere fatto

²⁶⁶ S. GARATTINI, op.cit. L'OMS già nel 1993 ha adottato una «risoluzione con cui raccomandava agli Stati di: a) fare apparire in modo preminente nelle etichettature, confezionamenti e pubblicità gli INNs o le denominazioni generiche riconosciute a livello internazionale; b) incoraggiare i fabbricanti a basarsi sulla loro denominazione sociale (cioè il nome dell'impresa eventualmente avente consistenza di marchio 'generale' registrato) e sugli INNs, invece che sui marchi, al fine di promuovere il marketing dei prodotti generici; c) proteggere gli INNs e scoraggiare la loro appropriazione nei marchi» (G. FERRARI, F. MASSIMINO, op.cit.).

valere senza previa registrazione e la sua portata spesso emerge con chiarezza solo in sede di contenzioso²⁶⁷.

La materia è stata oggetto di armonizzazione a livello comunitario con la Direttiva (UE) 2016/943²⁶⁸ che mette in evidenza il fatto che le imprese utilizzino la riservatezza come strumento di competitività commerciale e di gestione dell'innovazione nel settore della ricerca, e in relazione ad un'ampia gamma di informazioni, che si estendono dalle conoscenze tecnologiche ai dati commerciali quali ad esempio le informazioni sui clienti e i fornitori, i piani aziendali e le ricerche e le strategie di mercato. La Direttiva stabilisce talune deroghe, ritenendo per esempio lecita l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione di un segreto commerciale nella misura in cui siano richiesti o autorizzati dal diritto dell'Unione o dal diritto nazionale. Costituiscono poi eccezione i casi in cui l'utilizzo e la divulgazione sono effettuati: (i) nell'esercizio del diritto alla libertà di espressione e d'informazione; (ii) per rivelare una condotta scorretta, un'irregolarità o un'attività illecita, a condizione che il soggetto abbia agito per proteggere l'interesse pubblico generale; (iii) dai lavoratori ai loro rappresentanti, nell'ambito del legittimo esercizio delle loro funzioni; (iv) al fine di tutelare un legittimo interesse riconosciuto dal diritto dell'Unione o dal diritto nazionale.

Le aziende farmaceutiche sfruttano la protezione dei segreti commerciali per evitare la divulgazione di dati e informazioni di vitale importanza circa la qualità e sicurezza dei medicinali, pregiudicando in tal modo i fondamentali interessi della salute pubblica e della ricerca. Per esempio, per molto tempo è stata invocata la segretezza dei dati delle sperimentazioni cliniche, pregiudicando in tal modo non solo la possibilità per i ricercatori di verificare gli asseriti benefici e i rischi dei prodotti immessi in commercio, ma anche lo sviluppo di nuovi medicinali. L'accesso ai protocolli e ai risultati clinici altrui consente infatti di ricavare preziose informazioni per i nuovi studi, evitando la reiterazione di sperimentazioni animali e umane con tutte le implicazioni etiche che ne derivano. Un secondo ambito di protezione è quello delle informazioni sulla progettazione e sulla produzione dei farmaci: anche una volta scaduta l'esclusiva brevettuale, spesso la precisa composizione e il processo manifatturiero dei prodotti farmaceutici rimangono riservati, ritardando in questo modo la commercializzazione dei generici, i cui produttori non possono fare affidamento sul *know-how* delle aziende *originator*. Al segreto commerciale vengono poi ricondotte le informazioni concernenti i prezzi dei farmaci e le contrattazioni tra aziende farmaceutiche ed enti pubblici. L'assenza di trasparenza in questo ambito alimenta gli alti prezzi dei farmaci e – come già evidenziato – non permette di stimare con accuratezza i reali costi di ricerca e sviluppo, condizionando a sua volta l'intervento regolatorio²⁶⁹.

Sebbene oggi sembri esserci una maggiore consapevolezza dei problemi ora illustrati, come dimostrano taluni interventi del legislatore unionale (specie l'istituzione del *Clinical Trial Information System*), il segreto commerciale

²⁶⁷ A. DURKIN et al., *Addressing the risks that trade secret protections pose for health and rights*, in *Health and Human Rights*, vol. 23, n. 1, 2021, pp. 129–44.

²⁶⁸ Direttiva (UE) 2016/943 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2016 sulla protezione del *know-how* riservato e delle informazioni commerciali riservate (segreti commerciali) contro l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione illeciti.

²⁶⁹ A. DURKIN et al., op.cit.

continua ad avere conseguenze significative con riguardo all'accesso ai medicinali, pregiudicando la salute dei pazienti, la disponibilità di cure abbordabili e l'efficacia del sistema sanitario nel suo complesso.

2. Data exclusivity: un'introduzione

La materia della proprietà intellettuale nel settore farmaceutico ha visto sorgere negli ultimi decenni un nuovo diritto che prende il nome di *data exclusivity* (detta anche *market exclusivity* o *data protection*), un istituto dalla conformazione del tutto peculiare, il cui oggetto principale sembrano essere i dati delle sperimentazioni cliniche effettuate ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo prodotto farmaceutico²⁷⁰.

Si è già sottolineato come per la ricerca e lo sviluppo di nuovi medicinali l'industria farmaceutica si trovi ad affrontare costi esorbitanti e sempre più alti. Anche se le stime di queste spese risultano talora gonfiate, non si possono non considerare le scarse probabilità di successo che caratterizzano l'attività svolta da queste imprese: tra decine di migliaia di sostanze esaminate, solo un paio diventano farmaci approvati. Per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inoltre, è necessario dedicare diversi anni tra studi preclinici e clinici per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del nuovo prodotto: riemerge il problema – che ha portato all'istituzione dei certificati complementari di protezione – della riduzione effettiva della durata di esclusività garantita dal brevetto (o dai brevetti) sulla sostanza sviluppata. Queste e altre considerazioni hanno spinto i legislatori di vari ordinamenti giuridici (sotto la pressione dell'industria farmaceutica) a elaborare un meccanismo di incentivazione delle sperimentazioni cliniche, e più in generale dello sviluppo di nuovi medicinali, tramite l'attribuzione di un periodo di esclusività svincolato da quella brevettuale.

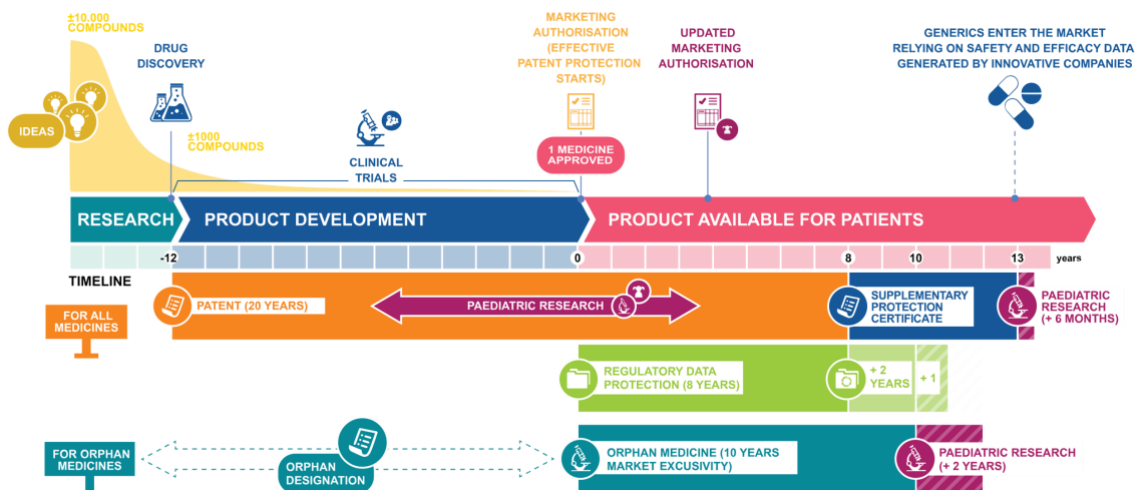


Figura 3: Data exclusivity nel contesto dello sviluppo di nuovi medicinali in Unione europea. Fonte: EFPIA²⁷¹.

²⁷⁰ Per un inquadramento comparatistico v., da ult., G. BINCOLETTO, *Protecting Clinical Trial Data with Data Exclusivity: A Comparative Legal Analysis*, in *EIPR*, v. 46, n. 8 (2024), p. 491-504.

²⁷¹ EFPIA, *Intellectual Property*, <www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/intellectual-property/>.

La *data exclusivity* è un diritto di proprietà intellettuale (anche se, come si vedrà, tale qualificazione è tutt'altro che pacifica) che garantisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale un periodo di esclusiva sui dati ottenuti delle sperimentazioni precliniche e cliniche effettuate ai fini dell'ottenimento di tale autorizzazione²⁷². In linea generale, si può considerare l'istituto in esame come una forma di privativa che ritarda di alcuni anni la possibilità per le altre aziende di fare affidamento sui dati sviluppati dall'azienda inventrice del medicinale per poter immettere in commercio farmaci equivalenti. Solo una volta trascorso il termine della *data exclusivity*, gli altri produttori potranno ottenere l'AIC per la versione generica del farmaco sulla base di una procedura di autorizzazione semplificata, che non richiede la presentazione di dati clinici a dimostrazione della sicurezza ed efficacia del farmaco, ma la sola prova della bioequivalenza.

Rispetto agli altri diritti di proprietà intellettuale, la *data exclusivity* è nata relativamente di recente e per questo motivo è ancora uno strumento per certi versi inesplorato, un istituto la cui natura, giustificazione teorica ed implicazioni pratiche lasciano adito a numerosi dubbi²⁷³. Prima di esaminare tali questioni, è necessario comprendere il funzionamento di questo istituto ricostruendone il quadro normativo. A tale proposito verranno prese a riferimento la disciplina dell'Unione europea, che governa il fenomeno anche nel nostro ordinamento, e quella degli Stati Uniti, che oltre ad essere il sistema di origine dell'istituto in esame, offre anche interessanti spunti comparatistici. Per completare il *framework* è necessario analizzare anche il regime previsto dal diritto internazionale, con riferimento in particolare all'*Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights* (Accordo TRIPS) del 1995, il cui articolo 39 da decenni costituisce fonte di dibattito circa l'obbligatorietà o meno della *data exclusivity* negli Stati membri dell'Organizzazione mondiale del commercio (OMC). La portata di tale disposizione deve inoltre essere valutata alla luce dei numerosi accordi di libero scambio (*Free Trade Agreement, FTA*) stipulati dagli Stati Uniti e dall'Unione europea, con cui l'istituto in esame è stata imposta a numerosi altri Paesi.

3. *Data exclusivity* nell'Unione europea

L'attuale regime di *data exclusivity* previsto nell'Unione europea è tra i più favorevoli per l'esclusiva, con una durata di otto anni per quanto riguarda la possibilità per gli altri produttori di presentare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio della versione generica del farmaco di riferimento (si parla in questo caso di *data exclusivity*) e una durata di dieci anni se si considera il momento in cui i farmaci generici possono effettivamente essere immessi in commercio (*market exclusivity*).

²⁷² Cfr. INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS (IFPMA), *Data exclusivity: encouraging development of new medicines*, 2011; AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Data Exclusivity*, <www.ema.europa.eu/en/glossary/data-exclusivity>.

²⁷³ Cfr. J.H. REICHMAN, *Rethinking the role of clinical trial data in international intellectual property law: the case for a public goods approach*, in *Marquette Intellectual Property Law Review*, vol. 13, n. 1, 2009, pp. 1–68: «*there has been relatively little deep analysis of the logic, nature, or validity of the regime itself, as an institution of domestic and global intellectual property law*».

3.1. Origini del sistema

La disciplina attuale è il frutto di un'evoluzione legislativa avviata nel 1986 con la Direttiva 87/21/CEE²⁷⁴, un percorso che è stato definito come «*a tale of regulatory capture*»²⁷⁵, una storia di cattura del regolatore: l'introduzione della *data exclusivity* è stata il risultato di un'intensa attività di *lobbying* da parte dell'industria farmaceutica con l'asserito fine di proteggere il settore della ricerca e sviluppo dell'allora Comunità e renderlo più competitivo sul piano internazionale²⁷⁶. Una delle principali ragioni dietro all'adozione di questo strumento è stata sicuramente la forte diversità delle discipline previste in ambito farmaceutico e brevettuale nei vari Stati membri. Si consideri in particolare che, al tempo della Direttiva citata, in Spagna, Portogallo e Grecia non era prevista la brevettabilità dei medicinali e che, inoltre, il *Supplementary Protection Certificate* (SPC), che estende di 5 anni la durata dei brevetti farmaceutici, è stato introdotto solo nel 1992. Vi era dunque l'esigenza di tutelare tramite uno strumento alternativo l'investimento nella ricerca e nello sviluppo dei medicinali²⁷⁷.

Già la Direttiva 65/65/CEE, la prima iniziativa comunitaria di armonizzazione dei diritti nazionali nell'ambito dei medicinali ad uso umano, prevedeva un percorso semplificato di autorizzazione per i medicinali generici (seppur non espressamente denominati in questa maniera). Per l'ordinaria domanda di AIC erano richiesti i risultati delle prove fisico-chimiche, biologiche, microbiologiche, farmacologiche e tossicologiche e cliniche. Tali dati potevano essere sostituiti da documentazioni bibliografica nel caso di: (i) specialità già impiegate e sufficientemente sperimentate sull'uomo, di cui fossero già noti gli effetti, anche secondari; (ii) nuove specialità la cui composizione in principi attivi fosse identica a quella di una specialità già nota ed impiegata; (iii) nuove specialità contenenti unicamente componenti noti, già associati in proporzioni comparabili in medicinali sufficientemente sperimentati e già impiegati²⁷⁸.

Con la Direttiva 87/21/CEE il sistema subisce alcune significative novità. Già dai "considerando" dell'atto emerge un mutamento di paradigma: si legge per la prima volta che «considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove, sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità». Nello specifico, la Direttiva modifica l'articolo 4 Direttiva 65/65/CEE relativa al contenuto della domanda di autorizzazione al rilascio dell'AIC. La norma

²⁷⁴ Direttiva 87/21/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986 che modifica la direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

²⁷⁵ P. BOULET *et al.*, *Data exclusivity in the European Union: Briefing document*, in *Medicines Law & Policy*, 2019.

²⁷⁶ Si veda S. ADAMINI *et al.*, *Policy making on data exclusivity in the European Union: From industrial interests to legal realities*, in *Journal of Health Politics Policy and Law*, vol. 34, n. 6, 2009, pp. 979–1010.

²⁷⁷ Cfr. P. BOULET *et al.*, *op.cit.*; V. JUNOD, *Drug marketing exclusivity under United States and European Union law*, in *Food and Drug Law Journal*, vol. 59, n. 4, 2004, pp. 479–518.

²⁷⁸ Articolo 4, paragrafo 8 Direttiva 65/65/CEE.

emendata stabilisce che il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e delle prove cliniche, se può dimostrare: (i) che la specialità medicinale è essenzialmente simile a un prodotto già autorizzato, se il titolare della specialità originale abbia *consentito* che venga fatto ricorso alla documentazione preclinica o clinica; (ii) che il componente o i componenti della specialità farmaceutica sono di *impiego medico ben noto* e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza (in questa ipotesi è necessario fare riferimento dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata); (iii) che la specialità medicinale è *essenzialmente simile* ad un prodotto già autorizzato da almeno sei anni (dieci anni per i medicinali di alta tecnologia²⁷⁹), con la possibilità per gli Stati membri di estendere questo periodo a dieci anni quando lo richiedano esigenze di salute pubblica. La Direttiva, peraltro, stabilisce che gli Stati membri possano evitare di applicare il periodo di *data exclusivity* oltre la scadenza di un brevetto che protegge il prodotto originale. Si specifica inoltre che, nei casi in cui la specialità medicinale sia destinata ad un impiego terapeutico diverso o deve essere somministrata per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto agli altri medicinali commercializzati, devono essere forniti i risultati delle prove precliniche e cliniche appropriate (come per i nuovi prodotti).

Con la Direttiva del 1986 viene introdotta per la prima volta in UE una situazione giuridica di titolarità e di esclusività sui risultati degli studi preclinici e clinici effettuati dall'azienda *originator* per la commercializzazione di un nuovo medicinale, che impedisce, per un periodo di sei o dieci anni, l'autorizzazione semplificata di versioni *essenzialmente simili* del farmaco. Per sottrarsi al divieto è possibile, da un lato, ottenere dall'azienda titolare della specialità originale il consenso al ricorso alla documentazione preclinica o clinica e, dall'altro lato, rimane la possibilità di presentare una domanda di AIC completa di tutte le sperimentazioni necessarie per l'autorizzazione di un nuovo medicinale.

La norma non fa ancora riferimento alla nozione di "medicinale generico", ma a quella di "specialità medicinale *essenzialmente simile*", di cui però non viene fornita una chiara definizione. A tale proposito sopperisce la giurisprudenza della Corte di giustizia dell'UE che negli anni successivi all'entrata in vigore delinea il concetto di *essential similarity* con varie pronunce²⁸⁰. In particolare, con la sentenza *Generics* viene stabilito che «una specialità medicinale è essenzialmente simile ad una specialità originaria quando soddisfa i criteri dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza, a condizione che

²⁷⁹ I medicinali di alta tecnologia erano una categoria individuata dalla Direttiva 87/22/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986 (*per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia*) che ricomprendeva i medicinali derivati dai seguenti processi biotecnologici: tecnologia del DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali. Erano poi inclusi anche altri procedimenti biotecnologici, medicinali somministrati con nuovi sistemi o contenenti una nuova sostanza o un'indicazione completamente nuova, che, a parere dell'autorità competente, costituissero un'importante innovazione o erano di rilevante interesse terapeutico, nonché medicinali la cui produzione si avvaleva di procedimenti che, a parere dell'autorità competente, segnassero un importante progresso tecnico.

²⁸⁰ Si veda O.H. SHAIKH, op.cit.

non appaia, con riferimento alle conoscenze scientifiche, che essa presenta differenze significative rispetto alla specialità originale per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia»²⁸¹.

Si consideri peraltro che qualche anno più tardi, con la Direttiva 1999/83/CE²⁸², viene specificato che il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia "di impiego medico ben noto" è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale nell'UE, garantendo anche in questo caso una sostanziale esclusività decennale²⁸³.

3.2. Regime attuale: *data exclusivity* e *market exclusivity*

Nel 2001 viene adottata la Direttiva 2001/83/CE che reca un *codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*. Si tratta di un intervento di codificazione della disciplina emanata a partire dalla Direttiva 65/65/CEE, volto a portare maggiore razionalità e chiarezza alla materia. Per quanto riguarda il regime *data exclusivity*, non vengono apportate modifiche significative.

La vera rivoluzione avviene con la Direttiva 2004/27/CE²⁸⁴ che introduce diversi emendamenti alla Direttiva del 2001 con il fine di armonizzare ulteriormente il settore. In particolare, il nuovo intervento del legislatore comunitario mira ad agevolare l'accesso al mercato per i medicinali generici, armonizzando il periodo di protezione dei dati relativi alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche. L'articolo 10 sostituito dalla Direttiva 2004/27/CE stabilisce al primo paragrafo:

In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità.

Un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non può essere immesso in commercio finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento. [...]

Il periodo di dieci anni di cui al secondo comma è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, in occasione della valutazione scientifica ai fini dell'autorizzazione, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

Il primo elemento di novità che emerge dalla lettura della disposizione è il riferimento espresso ai medicinali generici. La norma provvede a fornirne una

²⁸¹ Corte di giustizia dell'Unione europea, 3 dicembre 1998, causa C-368/96, *The Queen c. The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968* (rappresentata dalla *The Medicines Control Agency*), ex parte *Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd e Glaxo Operations UK Ltd* e altri.

²⁸² Direttiva 1999/83/CE della Commissione, dell'8 settembre 1999, che modifica l'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali.

²⁸³ O.H. SHAIKH, op.cit.

²⁸⁴ Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

definizione frutto del recepimento dell'elaborazione della giurisprudenza della Corte di giustizia (emerge chiaramente il richiamo a quanto stabilito dalla menzionata sentenza *Generics*) e decisamente più precisa rispetto al concetto di "essential similarity" su cui si fondava il precedente regime. Il paragrafo 2 dell'articolo 10 inquadra la nozione nel seguente modo:

'medicinale generico': 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.

Affinché si possa parlare di farmaco generico sono richiesti tre elementi: (i) la stessa composizione qualitativa e quantitativa del medicinale di riferimento; (ii) la medesima forma farmaceutica, con la precisazione che le *varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato* rientrano in tale nozione; (iii) la dimostrata bioequivalenza (vedi *supra* Capitolo 1, par. 1.4.1) rispetto al medicinale di riferimento. Si precisa inoltre che, se non sussistono *differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia*, il farmaco generico può contenere non solo eccipienti diversi rispetto al farmaco originale, ma anche sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati della sostanza attiva presente in quest'ultimo.

La seconda innovazione contenuta nel nuovo articolo 10 della Direttiva 2001/83/CE riguarda, da un lato, la durata del periodo di esclusività e, dall'altro lato, il meccanismo di funzionamento dello stesso. La nuova disciplina, infatti, non consente più agli Stati membri di optare per una durata di sei o dieci anni, ma impone un termine armonizzato per tutte i farmaci autorizzati nel territorio dell'Unione. La novità forse ancora più rilevante è lo sdoppiamento dell'esclusività: si prevede ora una *data exclusivity* dalla durata di otto anni, durante i quali le autorità non possono valutare una domanda di AIC presentata ai sensi dell'articolo 10, e una *market exclusivity* di dieci anni in cui il farmaco autorizzato tramite tale procedura non può essere immesso in commercio. L'azienda che vuole produrre la versione equivalente di un farmaco esistente dovrà quindi attendere otto anni per poter inviare all'autorità competente la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio beneficiando del regime semplificato (dunque senza la necessità di fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche, ma dimostrando la sola bioequivalenza) e dovrà aspettare altri due anni affinché il prodotto possa essere effettivamente commercializzato.

Per quanto riguarda la durata dell'esclusività, si deve considerare altresì che l'ultimo comma del primo paragrafo dell'articolo 10 prevede l'estensione di un anno del periodo di *market exclusivity* nel caso in cui l'azienda *originator*, durante i primi otto anni successivi all'AIC, ottenga un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove, se ritenute portatrici di un beneficio clinico

significativo rispetto alle terapie esistenti. L'estensione si applica anche nel caso delle sostanze di impiego medico ben noto, quando sia presentata una nuova indicazione oggetto di significativi studi preclinici o clinici (articolo 10, paragrafo 5). In base alle linee guida dell'EMA²⁸⁵, il criterio del *significant clinical benefit* viene soddisfatto se la nuova indicazione garantisce un rilevante vantaggio clinico o un considerevole contributo alla cura dei pazienti, in genere con la dimostrazione di una maggiore efficacia, un migliore profilo di sicurezza o proprietà farmacocinetiche più favorevoli. La valutazione circa la sussistenza di questo requisito è effettuata dalle autorità competenti (EMA o autorità nazionali) sulla base della documentazione allegata dal richiedente e delle caratteristiche del caso concreto. Solitamente, ai fini della dimostrazione viene prodotto uno studio clinico comparato e raramente viene ritenuta sufficiente una prova fondata su studi con placebo o studi non controllati. Si ritiene, in ogni caso, che la letteratura scientifica, i report e le dichiarazioni degli esperti non possano essere posti a fondamento della richiesta, ma solamente utilizzati a supporto della stessa.

L'estensione di un anno della durata dell'esclusività è stata introdotta probabilmente per compensare il meccanismo della *global marketing authorization* stabilito dall'articolo 6 Direttiva 2001/83/CE. La norma prevede che ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni del farmaco già autorizzato sono inclusi nell'AIC iniziale. Ciò significa che le approvazioni delle successive modifiche non conferiscono un periodo di esclusività ulteriore: la *data exclusivity* e la *market exclusivity* continuano a decorrere dalla data dell'AIC iniziale e una volta scaduti i termini potrà essere approvata la versione generica sia del farmaco iniziale che delle formulazioni aggiunte successivamente²⁸⁶.

Un ulteriore elemento cruciale contenuto nell'articolo 10 della Direttiva 2001/83/CE (così come modificato nel 2004) è la precisazione che il periodo di esclusività si applica in tutto il territorio dell'Unione, anche in quegli Stati membri in cui il medicinale di riferimento non è stato autorizzato. Dunque, per le versioni generiche del nuovo farmaco si dovrà attendere dieci (o undici) anni anche in quei mercati nazionali in cui l'originale non è stato commercializzato. Nonostante il fine della norma si possa individuare nel voler favorire una maggiore armonizzazione della tutela concessa alle aziende, la conseguenza di questa regola è spesso l'inaccessibilità dei pazienti di determinati Paesi ai medicinali di nuova approvazione. Le disparità nella disponibilità delle nuove cure negli Stati membri sono state recentemente oggetto di attenzione delle istituzioni europee nel contesto della proposta di riforma della legislazione farmaceutica europea avanzata dalla Commissione UE (vedi *infra* par. 3.3).

Altra novità rispetto alla formulazione precedente è l'assenza a qualsiasi riferimento alla durata del brevetto. La normativa previgente consentiva agli Stati membri di circoscrivere il periodo di esclusività regolatoria, stabilendone la conclusione in concomitanza con la scadenza del brevetto (o dei brevetti) che

²⁸⁵ COMMISSIONE EUROPEA, *Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period*, Direzione generale per le Imprese e l'industria, 2007.

²⁸⁶ O.H. SHAIKH, *op.cit.*

protegge il medicinale. Con la Direttiva 2004/27/CE tale precisazione viene abrogata e diventa ancora più chiara l'autonomia della *data exclusivity* rispetto alla tutela brevettuale: si prende atto che, dal momento i due istituti hanno natura, funzioni e *ratio* diverse, anche le rispettive discipline devono rimanere indipendenti.

Il terzo paragrafo dell'articolo 10 ribadisce quanto già emerge dalla lettura dei paragrafi precedenti, ossia che i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche devono essere forniti – e dunque si applica l'ordinaria procedura di autorizzazione all'immissione in commercio – se il farmaco non rientra nella definizione di medicinale generico, se non è possibile dimostrare la bioequivalenza, o nel caso in cui le sostanze attive, le indicazioni terapeutiche, il dosaggio, la forma farmaceutica o la via di somministrazione siano diversi rispetto a quelli del medicinale di riferimento. Viene stabilita anche una precisazione per i medicinali biosimilari, quei medicinali simili ad un medicinale biologico di riferimento che non soddisfano le condizioni necessarie per essere considerati farmaci generici, a causa di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di fabbricazione (articolo 10, paragrafo 4). In questo caso, per l'autorizzazione devono essere forniti «i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche», da definire caso per caso ai sensi degli orientamenti e delle linee guida scientifiche, tenendo conto delle caratteristiche specifiche del medicinale.

È necessario infine precisare che quanto stabilito in tema di *data exclusivity* dalla Direttiva 2004/27/CE si applica non solo ai procedimenti di autorizzazione disciplinati dalla Direttiva 2001/83/CE che si svolgono dinanzi alle autorità nazionali, ma anche alla procedura centralizzata condotta dall'EMA secondo quanto stabilito dal Regolamento (CE) n. 726/2004.

3.2.1. Altre tipologie di esclusività

Il regime “8+2” di *data* e *market exclusivity* appena descritto – che si trasforma in “8+2+1” nel caso di nuove indicazioni terapeutiche – non è l'unica forma di esclusività regolatoria prevista dalla normativa farmaceutica europea, esistono infatti altre forme di tutela previste nell'ordinamento europeo che sono ascrivibili alla medesima categoria.

Si è già menzionata l'esclusività di un anno conferita nel caso di nuove indicazioni di sostanze di impiego ben noto²⁸⁷, concessa a condizione che la nuova indicazione sia stata oggetto di significativi studi preclinici o clinici. Tale requisito si considera in genere soddisfatto se il richiedente pone in essere almeno uno studio clinico comparativo con la nuova indicazione terapeutica, anche se potrebbe essere necessari ulteriori dati preclinici e clinici. La valutazione è in ogni caso effettuata dall'autorità competente «*on a case-by-case basis*»²⁸⁸.

²⁸⁷ Secondo la disciplina introdotta nel 2004 (similmente a quanto già previsto) per le sostanze attive di impiego medico ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni che presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, nella domanda di AIC i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni possono essere sostituiti dalla letteratura scientifica.

²⁸⁸ COMMISSIONE EUROPEA, *Guidance on a new therapeutic indication for a well-established substance*, Direzione generale per le Imprese e l'industria, 2007.

L'articolo 10-ter Direttiva 2001/83/CE si occupa dell'ipotesi dell'autorizzazione di associazioni fisse (*fixed combination medicinal products*), ossia di medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali già autorizzati, ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici. Vengono richieste in questa ipotesi i risultati delle prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative alla nuova associazione, senza che sia necessario fornire la documentazione scientifica per ogni singola sostanza attiva. Il nuovo farmaco è comunque soggetto all'ordinario regime "8+2" di *data e market exclusivity*.

Una forma di esclusività del tutto peculiare è poi quella sancita dall'articolo 74-bis della Direttiva, situata nel Titolo dedicato alla classificazione dei medicinali (soggetti a prescrizione o non soggetti a prescrizione medica). La norma stabilisce:

Quando una modifica della classificazione di un medicinale è stata autorizzata in base a prove precliniche o sperimentazioni cliniche significative, l'autorità competente, nel corso dell'esame di una domanda presentata da un altro richiedente o titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per la modifica della classificazione della stessa sostanza, si astiene dal fare riferimento ai risultati di tali prove o sperimentazioni per un periodo di un anno dopo l'autorizzazione della prima modifica.

Viene dunque sancita una esclusività, detta anche "1 year switch", sui dati necessari per il mutamento di classificazione.

3.2.2. Medicinali orfani

Come già evidenziato, la ricerca e lo sviluppo nel settore dei medicinali orfani, ossia quei farmaci volti alla cura di affezioni si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione siano recuperati con le probabili vendite, sono incentivati con diverse modalità.

Nello specifico, il Regolamento (CE) n. 141/2000 stabilisce per i nuovi farmaci qualificati come orfani un periodo di esclusiva di mercato con una portata assai più ampia rispetto al regime ordinario. In questo caso, infatti, per un periodo di dieci anni dalla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità comunitarie e nazionali 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. Oggetto della tutela qui non è il farmaco, ma la sua indicazione terapeutica: ciascuna indicazione conferisce un'esclusiva di dieci anni e i farmaci con indicazioni per più malattie che rientrano nella definizione prevista dal Regolamento beneficiano di più periodi di esclusiva. L'azienda *originator* è tutelata non solo rispetto ai medicinali simili a quello di riferimento, ma anche a medicinali con indicazioni terapeutiche simili²⁸⁹. In aggiunta, se lo *sponsor*

²⁸⁹ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Market exclusivity: Orphan medicines*, 8 novembre 2022, <www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/orphan-medicines/market-exclusivity-orphan-medicines>. Ai fini della valutazione della somiglianza sono state elaborate le

include nella domanda di autorizzazione i risultati degli studi effettuati in ottemperanza a un piano d'indagine pediatrica, così come disciplinato dal Regolamento (CE) n. 1901/2006²⁹⁰, il periodo è esteso a dodici anni (anche nel caso in cui non si pervenga all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica).

Trattandosi di una concessione alquanto generosa per le aziende farmaceutiche che operano in questo settore, sono state previste alcune limitazioni e deroghe, a differenza di quanto invece accade per l'ordinaria *data exclusivity*. In particolare, se alla scadenza del quinto anno risulta che il farmaco non sia più conforme ai criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e se, sulla base dei dati disponibili, risulta che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato²⁹¹, il periodo può essere ridotto a sei anni. È poi stabilita la possibilità di derogare al regime di esclusiva, e dunque ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche, in tre casi: (i) qualora il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente; (ii) quando il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione; (iii) nel caso in cui il secondo richiedente dimostri che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, sia più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.

3.2.3. Medicinali ad uso pediatrico

Anche per quanto riguarda i farmaci per uso pediatrico uno degli incentivi per favorirne lo sviluppo è stato individuato nella *data exclusivity*. Tale misura si inserisce nel citato Regolamento (CE) n. 1901/2006, che mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per la popolazione infantile, a garantire che siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica, nonché a migliorare le informazioni disponibili sull'uso dei medicinali nei diversi segmenti della popolazione pediatrica.

Uno degli strumenti introdotti a tale proposito è una proroga di sei mesi del *supplementary protection certificate* (SPC, vedi *supra* par. 1.1.1) prevista per quei medicinali nella cui domanda di AIC vengano inclusi i risultati degli studi effettuati conformemente al c.d. piano d'indagine pediatrica approvato dall'Agenzia competente. Nel caso invece in cui il medicinale sia già autorizzato e non sia coperto da un SPC o da un brevetto idoneo ad ottenere tale estensione, può essere richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (*paediatric-use marketing authorisation*, PUMA) corredata delle

linee guida: COMMISSIONE EUROPEA, *Linea direttrice su aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafi 1 e 3, del regolamento (CE) n. 141/2000: valutazione se un medicinale è simile a medicinali orfani autorizzati beneficianti di un'esclusiva di mercato e applicazione di deroghe a tale esclusiva di mercato*, 2008/C 242/08, 2008.

²⁹⁰ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004.

²⁹¹ Si veda COMMISSIONE EUROPEA, *Linea direttrice concernente aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio: riesame del periodo di esclusiva commerciale dei medicinali orfani*, 2008/C 242/07, 2008.

informazioni e dei documenti necessari per stabilire la qualità, la sicurezza e l'efficacia del farmaco per la popolazione pediatrica. In caso di concessione di tale autorizzazione, il titolare potrà mantenere il nome del medicinale già autorizzato per l'uso nella popolazione adulta e beneficerà di un nuovo periodo di *data e market exclusivity* secondo le regole ordinarie (8+2 anni)²⁹².

3.3. Proposta della Commissione europea del 26 aprile 2023: *Reform of the EU pharmaceutical legislation*

Il 26 aprile del 2023 la Commissione europea ha pubblicato una proposta di riforma della legislazione farmaceutica europea volta a modernizzare, semplificare e sostituire pressoché tutta la normativa del settore – nello specifico la Direttiva 2001/83/CE e il Regolamento (CE) n. 726/20044 (legislazione farmaceutica generale), il Regolamento (CE) n. 1901/2006 (regolamento pediatrico) e il Regolamento (CE) n. 141/2000 (regolamento sui medicinali orfani) – introducendo altresì una raccomandazione sulla resistenza antimicrobica per integrare e rafforzare la risposta dell'UE in questa materia.

Come emerge dalla *Comunicazione della Commissione*²⁹³ la riforma ha cinque obiettivi principali: (i) garantire che tutti i pazienti in tutta l'UE dispongano di un accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili; (ii) migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e garantire che i medicinali siano sempre disponibili per i pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nell'UE; (iii) offrire un contesto attraente, favorevole all'innovazione e alla competitività per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa; (iv) migliorare la sostenibilità dei medicinali dal punto di vista ambientale; (v) affrontare la resistenza antimicrobica attraverso un approccio "One Health" che comprenda la salute umana, la salute animale e l'ambiente.

La necessità di modernizzare il quadro farmaceutico europeo per renderlo più resiliente, equo e competitivo nasce dalle «trasformazioni in corso, unitamente agli insegnamenti appresi dalla pandemia di COVID-19 e alla brutale invasione dell'Ucraina da parte della Russia». Si ritiene inoltre necessario fare fronte alle diverse criticità rilevate nella disciplina attuale. Nello specifico, la valutazione d'impatto sulla legislazione farmaceutica generale vigente ha identificato le seguenti problematiche: le esigenze mediche dei pazienti non sono sufficientemente soddisfatte; l'accessibilità economica dei medicinali rappresenta una sfida per i sistemi sanitari; esistono disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE; la carenza di medicinali costituisce un problema sempre più grave; il ciclo di vita dei medicinali può avere impatti

²⁹² Cfr. AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Paediatric-use marketing authorisations*, 13 maggio 2020, <www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>.

²⁹³ COMMISSIONE EUROPEA, *Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Riforma della legislazione farmaceutica e misure volte a contrastare la resistenza antimicrobica*, COM(2023) 190 final, 2023.

negativi sull'ambiente; il sistema normativo non tiene sufficientemente conto dell'innovazione e, in alcuni casi, crea inutili oneri amministrativi²⁹⁴.

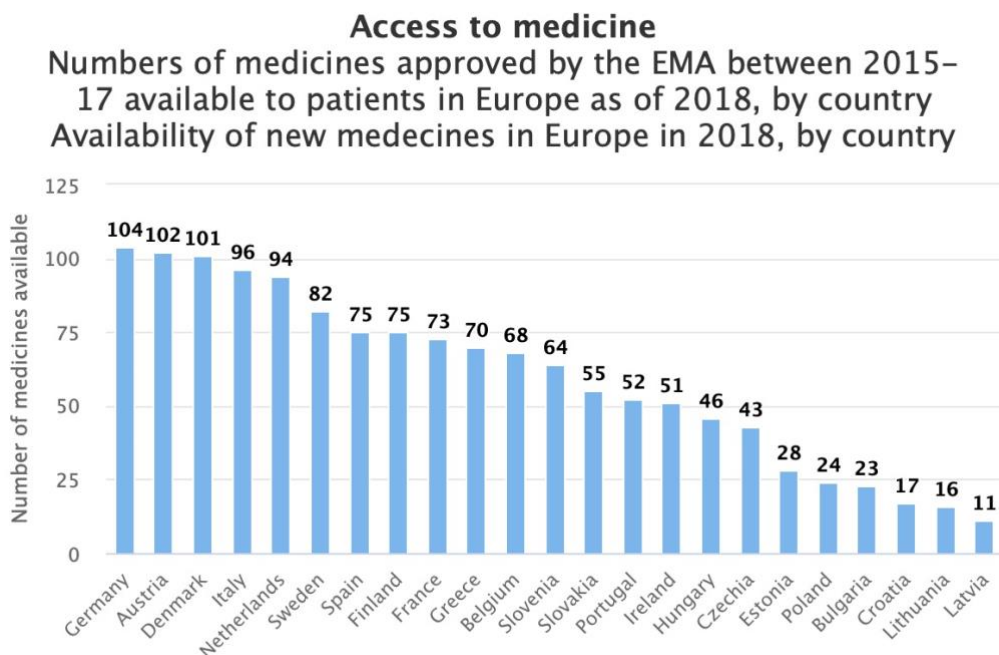


Figura 4: Disponibilità delle medicine approvate dall'EMA tra 2015 e 2017 nei diversi Stati membri. Fonte: Commissione europea²⁹⁵.

Per quanto riguarda il tema della *data exclusivity*, le novità presentate dalla Commissione sono numerose. La Proposta mira ad introdurre un efficace quadro di incentivi per l'innovazione e l'accesso e una migliore risposta alle esigenze mediche insoddisfatte, che non sempre vengono privilegiate dagli attuali investimenti. Si pensi in particolare a quelle malattie che pongono particolari sfide scientifiche, per esempio per via di una comprensione limitata del loro meccanismo o per una carenza di ricerca di base, oppure alle patologie per cui l'interesse commerciale è limitato, come le malattie rare, o ancora, a quei disturbi caratterizzati da una diversità biologica tra adulti e bambini (come i tumori pediatrici, i disturbi mentali e comportamentali o le patologie neonatali). Oltre al disinteresse per queste e altre aree terapeutiche, l'attuale sistema è segnato anche dal menzionato problema della disponibilità di farmaci: «anche in seguito allo sviluppo e all'autorizzazione di medicinali innovativi, non tutti i pazienti in tutta l'UE vi hanno accesso in modo tempestivo»²⁹⁶ (Fig. 4).

La *Proposta di Direttiva recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano*, intesa a sostituire la Direttiva 2001/83/CE, dedica un intero capo (Capo VII, articoli 80-86) a *Protezione normativa, esigenze mediche insoddisfatte*

²⁹⁴ 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 del 26 aprile 2023, COM/2023/192 final, 2023/0132(COD).

²⁹⁵ COMMISSIONE EUROPEA, *Riforma della legislazione farmaceutica dell'UE. Medicinali a prezzi abbordabili, accessibili e innovativi*, <commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/reform-eu-pharmaceutical-legislation_it>.

²⁹⁶ COMMISSIONE EUROPEA, op.cit. (n. 293)

e premi per i medicinali per uso pediatrico (tali norme vengono richiamate anche dalla parallela *Proposta di Regolamento*²⁹⁷, all'articolo 29).

La prima significativa novità che emerge dalla lettura del Capo VII è l'autonomia sistematica che viene attribuita alla *data exclusivity* che ne evidenzia anche una rinnovata importanza. Nella Direttiva 2001/83/CE il riferimento al periodo di protezione di 8+2 anni dei nuovi farmaci è inserito nella disposizione che disciplina la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali generici, senza che siano esplicitamente menzionate le locuzioni "*data exclusivity*" e "*market exclusivity*". La Proposta, al contrario, dedica l'articolo 80 espressamente alla *Protezione normativa dei dati e del mercato (Regulatory data and market protection*, nella versione inglese)²⁹⁸ sin dalla rubrica della disposizione.

La seconda novità riguarda la struttura della c.d. protezione normativa, molto più complessa rispetto all'attuale regime, nell'intento di istituire un migliore bilanciamento tra le esigenze di incentivazione dell'innovazione e di tutela della salute pubblica e dell'accesso ai medicinali. Nello specifico, il periodo minimo di esclusività complessiva viene diminuito da dieci a otto anni, di cui sei anni di protezione dei dati – contro gli attuali otto – seguiti da due anni di protezione del mercato, invariati rispetto alle norme vigenti. In determinate circostanze, tuttavia, la durata dell'esclusività potrà raggiungere i 12 anni: «i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio beneficeranno di ulteriori periodi di protezione dei dati (oltre i sei anni usuali) se immettono i medicinali in tutti gli Stati membri coperti dall'autorizzazione all'immissione in commercio (due ulteriori anni), se rispondono a esigenze mediche insoddisfatte (sei ulteriori mesi), se conducono sperimentazioni cliniche comparative (sei ulteriori mesi) o per un'indicazione terapeutica aggiuntiva (un ulteriore anno)»²⁹⁹.

La prima delle estensioni menzionata – quella di due anni – tenta di mitigare la regola per cui l'esclusività si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale non è o non è più autorizzato (che rimane anche nel nuovo regime). La proroga sarà concessa soltanto se i medicinali verranno rilasciati e forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida. La commercializzazione dovrà avvenire entro due anni dall'AIC o tre anni se il titolare è una PMI, un soggetto senza scopo di lucro o un'impresa con un'esperienza limitata nel sistema UE. Mediante una dichiarazione di non obiezione alla proroga, gli Stati potranno derogare all'immissione nel loro territorio, per esempio, nel caso in cui questa sia materialmente impossibile o vi siano particolari motivi per cui debba essere posticipata (articolo 82).

²⁹⁷ *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 del 26 aprile 2023, COM(2023) 193 final, 2023/0131(COD).*

²⁹⁸ Considerando l'interessante scelta lessicale – "protezione" (*protection*) e non "esclusività" – in futuro nel contesto dell'Unione europea potrebbe diventare imprecisa la nomenclatura maggiormente in uso oggi, ossia *data* e *market exclusivity*.

²⁹⁹ COMMISSIONE EUROPEA, op.cit. (n. 291)

L'estensione di sei mesi prevista per i medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta (articolo 83) sarà concessa se il farmaco riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante con una morbilità o mortalità che rimane elevata e l'uso del medicinale ne comporta una significativa riduzione.

Le nuove disposizioni si applicheranno anche ai medicinali per uso pediatrico, mentre ai farmaci orfani si applicheranno disposizioni specifiche previste dalla *Proposta di Regolamento*. La durata dell'esclusiva di mercato in questo caso sarà ridotta – dagli attuali dieci – a nove anni, ma con le varie proroghe prevista potranno raggiungere addirittura i 13 anni. Viene infatti stabilita la possibilità di beneficiare di un'estensione della protezione se il medicinale risponde a elevate esigenze mediche insoddisfatte³⁰⁰ (un anno), se viene immesso sul mercato in tutti gli Stati membri in cui è autorizzato (un anno), e se vengono sviluppate nuove indicazioni terapeutiche per un'affezione orfana diversa (un anno, con la possibilità di beneficiarne fino a due volte).

La Proposta prevede poi un periodo di protezione dei dati di quattro anni per i medicinali riconvertiti (articolo 84), ossia per i nuovi usi terapeutici di medicinali consolidati (c.d. riposizionamento). Questa forma di esclusività sarà concessa a condizione che siano effettuati adeguati studi che dimostrino che l'indicazione terapeutica presenti un beneficio clinico significativo e a patto che il medicinale non abbia beneficiato in precedenza della protezione dei dati oppure siano trascorsi 25 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale.

Per quanto concerne lo sviluppo di farmaci antimicrobici, la modalità di incentivazione proposta dalla Commissione è del tutto inedita. La prima misura presentata consiste in un "voucher di esclusiva trasferibile dei dati" con cui allo sviluppatore del nuovo antimicrobico verrà concesso un ulteriore anno di *exclusivity* che egli potrà utilizzare per uno dei propri prodotti oppure vendere ad un'altra azienda (nel rispetto delle condizioni stabilite dalla norma). Il *voucher* sarà limitato agli antimicrobici rivoluzionari in grado di contrastare la resistenza antimicrobica e gli agenti patogeni prioritari riconosciuti dall'OMS. Questo regime trasferirà i costi dei *voucher* ai sistemi sanitari degli Stati membri, per tale motivo la riforma ne limiterà il numero a un massimo di 10 che potranno essere concessi nell'arco di 15 anni (il periodo di sperimentazione del nuovo meccanismo). La seconda misura proposta consiste invece in un incentivo "pull", un meccanismo di appalto secondo una o più delle forme prospettate dalla Commissione: garanzia sui ricavi, premi per l'ingresso sul mercato combinati con una garanzia sui ricavi, premi forfettari per l'ingresso sul mercato e pagamenti per il raggiungimento di determinati obiettivi.

La Proposta, infine, contiene due specificazioni auspiccate da diverse parti. La prima riguarda il tema delle licenze obbligatorie, la cui convivenza con il regime di *data exclusivity* ha provocato non pochi disagi in passato (vedi *infra*

³⁰⁰ In base all'articolo 70 *Proposta di Regolamento*, il criterio dell'*elevata necessità medica insoddisfatta* è soddisfatto: se non vi è alcun medicinale autorizzato nell'Unione che tratti la condizione clinica in questione; se il richiedente dimostri che il proprio medicinale, oltre a presentare un beneficio significativo, apporterà un progresso terapeutico eccezionale; se l'impiego del nuovo medicinale orfano comporti una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia.

Capitolo 3, par. 2.3.1). Nel nuovo quadro si prevede espressamente che, qualora un'autorità conceda una licenza obbligatoria per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica, la protezione dei dati e del mercato verrà sospesa nella misura imposta dalla licenza e per tutto il periodo della sua durata.

La seconda novità riguarda la c.d. clausola o esenzione Bolar³⁰¹ che consente di effettuare studi e sperimentazioni durante la protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, diretti all'ottenimenti di una successiva autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici e biosimilari, senza che questo costituisca un'infrazione della proprietà intellettuale. Nella normativa attuale, tale deroga è inserita nell'articolo 10, paragrafo 6 Direttiva 2001/83/CE³⁰² e recepito in Italia all'articolo 68 d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30. La nuova Proposta prevede un ampliamento della portata della clausola, garantendone l'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri. Viene infatti stabilita la possibilità «di condurre studi a sostegno della fissazione dei prezzi e del rimborso in futuro, come pure della fabbricazione o dell'acquisto di sostanze attive protette da brevetto al fine di ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio durante tale periodo, contribuendo all'ingresso sul mercato dei medicinali generici e biosimilari il primo giorno in cui cessa la protezione brevettuale/del CCP»³⁰³.

Numerose sono le altre novità contenute nella Proposta. Per quanto qui interessa, si evidenzia la semplificazione delle procedure di autorizzazione dei medicinali generici e biosimilari, per i quali non sarà più richiesto, in linea generale, il piano di gestione del rischio, dal momento che il medicinale di riferimento già dispone di un tale piano. Verrà inoltre meglio riconosciuta l'intercambiabilità dei medicinali biosimilari con i loro medicinali di riferimento e, come già sottolineato, verrà previsto un incentivo per il riposizionamento di medicinali a valore aggiunto non protetti da brevetto. Come sottolinea la Commissione, «considerate nel loro complesso, queste misure agevoleranno un più rapido ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari, aumentando così la concorrenza e contribuendo agli obiettivi di promuovere l'accessibilità economica dei medicinali e l'accesso dei pazienti»³⁰⁴.

³⁰¹ Il nome deriva dalla decisione *Roche Prods, v. Bolar Pharm. Co.*, 733 F.2d 858 (Fed. Cir. 1984) con cui la U.S. Court of Appeal for the Federal Circuit ha ritenuto che l'utilizzo del farmaco originale per la preparazione della domanda di autorizzazione del generico costituisca una violazione del brevetto. L'*Hatch-Waxman Act* di poco successivo ha ribaltato tale decisione, includendo quella che è stata denominata "*Bolar clause*". Cfr. V. JUNOD, op.cit.

³⁰² «L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei paragrafi 1, 2, 3 e 4 e i conseguenti adempimenti pratici non sono considerati contrari alla normativa relativa ai brevetti o ai certificati supplementari di protezione per i medicinali».

³⁰³ *Proposta di Direttiva*, cit. In base all'articolo 86 della *Proposta di Direttiva*, i diritti di brevetto o i certificati protettivi complementari non sono considerati violati quando un medicinale di riferimento è utilizzato per fini di: (a) studi, sperimentazioni e altre attività svolte per generare dati per una domanda, per: (i) un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e per variazioni successive; (ii) una valutazione delle tecnologie sanitarie quale definita nel regolamento (UE) 2021/2282; (iii) la fissazione dei prezzi e il rimborso; (b) attività svolte esclusivamente ai fini di cui alla lettera a), che possono comprendere la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso e l'acquisto di medicinali o processi brevettati, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi.

³⁰⁴ *Proposta di Direttiva*, cit.

3.4. Le reazioni del settore farmaceutico alla Proposta

All'indomani della Proposta di riforma della legislazione farmaceutica dell'UE, le reazioni dei principali attori del settore farmaceutico sono state assai eterogenee.

Da un lato vi sono stati coloro che hanno duramente criticato le nuove regole. Nel comunicato stampa³⁰⁵ di Farmindustria, l'associazione delle imprese farmaceutiche italiane, si legge che la revisione proposta avrà conseguenze negative pesantissime sulla competitività e sull'attrattività dell'industria europea e italiana e di conseguenza sugli investimenti e sull'occupazione, ma gli effetti si potranno anche tradurre in un minore accesso alle cure e all'innovazione per i cittadini. Secondo Farmindustria, «l'indebolimento della proprietà intellettuale – con la riduzione della *data protection* da 8 a 6 anni e dell'esclusiva di mercato per i farmaci orfani da 10 a 9 – ha rischi certi per investimenti e innovazione, assolutamente non compensati dal nuovo sistema di incentivi, assai complicato da attivare e dai risultati incerti per le aziende». Farmindustria avverte che, per evitare che i nuovi medicinali giungano prima in Paesi che garantiscono un quadro più favorevole e che hanno adottato politiche fortemente incentivanti negli ultimi 20 anni, «la proprietà intellettuale non può essere ridotta neanche di un giorno»: il rischio, secondo l'associazione, è che l'industria farmaceutica italiana venga cancellata di colpo.

La dura posizione di Farmindustria è in linea con quanto espresso da EFPIA, la federazione europea delle industrie e delle associazioni farmaceutiche³⁰⁶. Secondo il direttore generale di EFPIA, la proposta della Commissione indebolisce la ricerca e lo sviluppo in Europa senza nemmeno risolvere il problema dell'accesso ai medicinali per i pazienti. Sebbene la revisione fosse indirizzata a incrementare la competitività europea, le nuove *policy* metterebbero a rischio l'attrattività del settore per gli investimenti e l'innovazione. L'idea di penalizzare i nuovi medicinali se non vengono resi disponibili in tutti gli Stati membri nell'arco di due anni, secondo EFPIA, è fondamentalmente fallace e rappresenta un obiettivo irrealizzabile per le aziende. La maggior parte dei ritardi nella disponibilità di nuovi medicinali si verificano nella fase di determinazione del prezzo e della rimborsabilità ed è su questo aspetto che la revisione si dovrebbe focalizzare. EFPIA avverte che se non verranno apportate modifiche sostanziali alla Proposta, il risultato sarà quello di trasformare l'Europa in un mero consumatore delle innovazioni mediche provenienti da altre regioni, provocando per i pazienti attese più lunghe per l'accesso agli ultimi sviluppi farmaceutici.

L'atteggiamento assai critico degli industriali è segnato da una certa miopia nell'osservazione del fenomeno: sembrano aver dimenticato che da decenni

³⁰⁵ FARMINDUSTRIA, *Comunicato stampa su revisione legislazione farmaceutica europea*, 26 aprile 2023.

³⁰⁶ EFPIA, *EU pharma-legislation risks sabotaging Europe's life science industry putting European patients further away from the cutting-edge of healthcare. EFPIA Response to the publication of the EU pharma legislation*, 26 aprile 2023, <www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/eu-pharma-legislation-risks-sabotaging-europe-s-life-science-industry-putting-european-patients-further-away-from-the-cutting-edge-of-healthcare/#>.

l'Unione europea offre la *data exclusivity* più lunga al mondo (che in ultima analisi risulta essere addirittura prolungata dalla nuova Proposta), ben più ampia rispetto a quanto previsto negli Stati Uniti, senza che questo abbia in alcun modo influito sulla posizione del mercato europeo. Se veramente l'estensione temporale della proprietà intellettuale fosse un elemento così importante nella valutazione di attrattività dell'industria farmaceutica, non si spiegherebbe il motivo per cui l'Europa negli ultimi decenni abbia continuato a scendere nei *ranking* mondiali sulla ricerca e sviluppo dei nuovi medicinali.

Reazioni di segno opposto emergono invece dall'industria dei farmaci generici. L'associazione *Medicines for Europe*³⁰⁷, che rappresenta il settore, ha espresso il proprio supporto alla Proposta, in particolare all'obiettivo di porre un freno ai «ben noti giochi tattici» delle aziende farmaceutiche e l'*evergreening* dei brevetti, modulando il sistema degli incentivi nell'ottica di una maggiore equità nell'accesso ai medicinali. Contrariamente a quanto espresso dall'industria dei farmaci *originator*, *Medicines for Europe* ritiene che il periodo di *data exclusivity* attuale non debba essere prolungato, dal momento che è già il più lunga a livello mondiale. Secondo l'associazione, la Proposta riflette il ruolo centrale che ha assunto l'industria dei medicinali fuori brevetto, specialmente negli ultimi anni segnati dalla pandemia di Covid-19 e dalla guerra in Ucraina; si lamenta però la mancanza di una strategia industriale orientata a rafforzare questo settore e a migliorare l'autonomia strategica dell'Unione nel settore sanitario.

La posizione è condivisa anche dalla corrispondente associazione italiana, *Egualia*³⁰⁸ che, pur salutando con favore le proposte, sottolinea che l'accumulo dei periodi aggiuntivi di esclusività rischia di creare forte incertezza sulla reale data di ingresso dei medicinali generici o biosimilari in molte aree terapeutiche e che il meccanismo del *voucher* di esclusività trasferibile avrebbe un effetto dirompente, aumentando in modo massiccio i costi per i bilanci sanitari e ritardando l'accesso ai farmaci in aree terapeutiche critiche, come l'oncologia.

4. Data exclusivity negli Stati Uniti

Gli Stati Uniti sono l'ordinamento in cui ha avuto origine la *data exclusivity* e, insieme all'Unione europea, sono i principali promotori di questo istituto sul piano internazionale, per questo motivo rappresentano un modello particolarmente interessante dal punto di vista comparatistico.

4.1. Autorizzazione dei farmaci nel sistema americano

Per poter comprendere il funzionamento dell'esclusività dei dati clinici nel sistema statunitense è necessario prima illustrare brevemente le modalità con cui in questo ordinamento vengono autorizzati i farmaci.

³⁰⁷ MEDICINES FOR EUROPE, *Reaction to EU Pharmaceutical legislation: Timely and equitable access for patients and security of supply essential for reform*, 26 aprile 2023.

³⁰⁸ EGUALIA, *Farmaceutica UE: ruolo centrale ai farmaci senza brevetto ma serve una nuova strategia industriale*, 27 aprile 2023, <www.egualia.it/it/area-stampa/in-primo-piano/5241-farmaceutica-ue-ruolo-centrale-ai-farmaci-senza-brevetto-ma-serve-una-nuova-strategia-industriale.html>.

Gli Stati Uniti sono stati il primo ordinamento ad introdurre un sistema di approvazione dei nuovi medicinali basato sui due criteri della sicurezza e dell'efficacia, oggi diffusi in tutto il mondo. Con il *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FDCA)³⁰⁹ del 1938, il Congresso americano ha conferito ad un'autorità federale, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), il potere di vigilare sulla sicurezza di alimenti, medicine, dispositivi medici e cosmetici. L'intervento normativo era una diretta conseguenza del menzionato incidente dell'*Elixir Sulfanilamide*, un farmaco rivelatosi mortale per centinaia di persone. Nel 1962 viene approvato il *Kefauver–Harris Amendment*³¹⁰ (anch'esso il risultato di un incidente, quello della *talidomide*) contenente diverse novità tra cui la necessaria dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia dei nuovi prodotti farmaceutici per poterli immettere in commercio. L'emendamento non riscuote grande successo nell'industria farmaceutica: da un lato, le aziende *originator* ritengono il nuovo onere probatorio eccessivo e fonte di tempi più lunghi e costi maggiori per lo sviluppo di nuovi medicinali; dall'altro lato, a causa dell'estensione dell'obbligo di dimostrare la sicurezza e l'efficacia anche ai prodotti generici, si verifica una consistente contrazione delle relative domande di autorizzazione negli anni successivi all'intervento legislativo. La dottrina ha evidenziato che:

*In the years leading to enactment of the generic drug provisions of 1984, for instance, the innovator and generic industries had been seeking separate reforms. The innovative industry had grown frustrated with the delay in market entry stemming from the expanded premarket research and development requirements attributable to the 1962 drug amendments. Noting that the average effective patent life (actual time on the market with an unexpired patent to exploit) had dropped to 11 or 12 years, they sought restoration of at least some of the patent term lost to regulatory requirements. The generic industry sought a mechanism for abbreviated approval of copies of new drugs approved after the 1962 amendments. The final legislation provided both*³¹¹.

Per fare fronte alle criticità riscontrate dalla prassi, nel 1984 il Congresso approva l'*Hatch-Waxman Act*³¹² che istituisce una nuova procedura di approvazione dedicata ai medicinali generici, per i quali è ora possibile ottenere l'autorizzazione sulla base di una dimostrazione di bioequivalenza tramite studi di biodisponibilità facendo affidamento (*rely on*) sui dati presentati alla FDA per confermare la sicurezza e l'efficacia del farmaco di riferimento. Allo stesso tempo, come si vedrà, la legge in questione introduce diversi periodi di *data exclusivity* che garantiscono una privativa ai medicinali nuovi che soddisfano determinati criteri³¹³.

Alla luce del *Hatch-Waxman Act* e dei successivi interventi legislativi, si possono individuare oggi nel sistema americano tre diverse modalità di autorizzazione dei medicinali sul presupposto, stabilito dalla Section 505(a) FDCA, che nessuno possa introdurre o consegnare per l'introduzione nel

³⁰⁹ *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938, 21 U.S.C. ch. 9 § 301 et seq.*

³¹⁰ *Drug Amendments of 1962, Pub.L. 87-781, 76 Stat. 780 (1962).*

³¹¹ E. LIETZAN, *The myths of data exclusivity*, in *Lewis & Clark Law Review*, vol. 20, n. 91, 2015.

³¹² *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, Pub. L. No. 98-417, 98 Stat. 1585 (1984) (codified as amended at 21 U.S.C. § 355; 28 U.S.C. § 2201; 35 U.S.C. §§ 156, 271,282).*

³¹³ O.H. SHAIKH, *op.cit.*

commercio interstatale alcun nuovo farmaco che non sia approvato secondo le procedure previste dalla legge³¹⁴.

4.1.1. *New drug application*

Il primo procedimento è disciplinato dalla Section 505(b) FDCA che prevede la c.d. *new drug application* (NDA), la domanda ordinaria volta all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei nuovi farmaci. Nella richiesta devono essere inclusi: i report completi degli studi clinici che dimostrino che il medicinale sia sicuro per l'uso e sia efficace; una lista degli articoli utilizzati come componenti del medicinale; una dichiarazione completa sulla composizione; la descrizione dei metodi, impianti e controlli utilizzati per la produzione, lavorazione, imballaggio; campioni del farmaco e/o dei componenti; il modello dell'etichettatura proposta; il numero identificativo e la scadenza di eventuali brevetti su prodotti o processi che afferiscono al nuovo medicinale.

Similmente a quanto accade in Europa, gli studi clinici necessari per l'approvazione del farmaco possono essere effettuati solo con l'autorizzazione dalla FDA concessa in seguito alla presentazione da parte dello *sponsor* di una *Investigational New Drug (IND) Application*. La domanda deve contenere le necessarie informazioni precliniche con riferimento in particolare alla farmacologia animale e agli studi di tossicologia, le informazioni sulla fabbricazione, i protocolli clinici e il dossier dello sperimentatore (*Investigator's Brochure*, IB). Entro 30 giorni dalla trasmissione, l'Agenzia esamina il profilo di sicurezza del farmaco sperimentale verificando che non costituisca un rischio irragionevole per i soggetti testati. La IND può essere *commercial* o *research (non-commercial)* a seconda del soggetto che la richiede; sulla base del tipo di farmaco sperimentato si distinguono poi *Investigator IND*, *Emergency Use IND*, *Treatment IND*³¹⁵.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (NDA), una volta presentata, è sottoposta (entro 60 giorni) a un primo vaglio di tipo formale, volto a verificarne la completezza, che è seguito da un controllo approfondito dei parametri richiesti per l'approvazione, con una durata che nella maggior parte dei casi non eccede i dieci mesi (l'obiettivo è quello di non superare i sei mesi per i medicinali prioritari)³¹⁶. La valutazione della FDA – effettuata per mezzo del *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) – si basa su un preciso *framework* prestabilito, il cui primo passaggio è rappresentato dall'analisi della patologia *target* del nuovo farmaco e del panorama curativo esistente: sulla base di queste informazioni verranno soppesati i benefici e rischi del prodotto oggetto di approvazione. L'Agenzia procede poi alla valutazione dei dati clinici presentati dal richiedente e ricostruisce il quadro dei rischi e dei benefici del farmaco,

³¹⁴ «No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) is effective with respect to such drug».

³¹⁵ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Investigational New Drug (IND) Application*, U.S. 20 luglio 2022, <www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>.

³¹⁶ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective*, 24 novembre 2017, <www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fdas-drug-review-process-ensuring-drugs-are-safe-and-effective>.

tenendo in considerazione eventuali incertezze derivanti da risultati imperfetti o incompleti. Generalmente sono richiesti gli esiti di due *trial* clinici adeguatamente progettati, ma in alcuni casi – specialmente per malattie più rare – può essere sufficiente la prova fornita da una singola sperimentazione, purché si dimostri in ogni caso che i benefici per la popolazione derivanti dal nuovo prodotto superino i rischi e le incertezze. L'ultima fase dell'esame della NDA riguarda le strategie di *risk management*. A tale proposito, viene valutata l'etichettatura: essa deve indicare in modo chiaro i benefici e i rischi del farmaco e il modo in cui questi possono essere rilevati e gestiti. Talvolta, si rendono necessarie misure più rigorose come l'implementazione di una *Risk Management and Mitigation Strategy* (REMS)³¹⁷.

Una volta autorizzati, i farmaci vengono inseriti nell'*Orange Book*³¹⁸, l'elenco gestito e aggiornato dalla FDA contenente tutti i prodotti approvati con le rispettive informazioni e scadenze di eventuali brevetti o esclusività.

4.1.2. Section 505(b)(2) application

La procedura appena descritta prende il nome di "*full new drug application*" o "*full NDA*" per differenziarla da quella prevista dalla Section 505(b)(2) FDCA. In questa seconda tipologia di domanda, il richiedente può sostituire una parte degli studi clinici con un riferimento ai risultati di sperimentazioni «*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*», dunque a studi pubblicati nella letteratura scientifica o presentati alla FDA come parte di una precedente NDA (in questo caso il richiedente non avrà accesso diretto ai dati, ma vi potrà solamente fare riferimento). Questo iter può risultare particolarmente vantaggioso per quelle aziende che vogliono immettere in commercio medicinali che costituiscono nuove combinazioni di principi attivi già approvati, ma anche nuovi dosaggi, vie e meccanismi di somministrazione diversi o nuove indicazioni terapeutiche di farmaci autorizzati, evitando così di dover reiterare le dispendiose sperimentazioni cliniche³¹⁹.

4.1.3. Abbreviated New Drug Application (ANDA)

Una delle principali novità introdotte dall'*Hatch Waxman Act* del 1984 è stata la procedura di autorizzazione per i farmaci generici, la *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) disciplinata dalla Section 505(j) FDCA. Come in Europa, anche negli Stati Uniti in questo caso il richiedente non è tenuto a produrre dati clinici a dimostrazione della sicurezza ed efficacia del medicinale, potendo fare affidamento su quelli presentati per il farmaco di riferimento.

³¹⁷ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Development & Approval Process | Drugs*, 8 agosto 2022, <www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>.

³¹⁸ Il nome completo dell'elenco è "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*", consultabile presso U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*, 9 agosto 2023, <www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>.

³¹⁹ PREMIER CONSULTING, *What is 505(b)(2)?*, <premierconsulting.com/resources/what-is-505b2/>.

Nell'ANDA però si deve dare prova della bioequivalenza del prodotto generico tramite studi di biodisponibilità e deve altresì essere dimostrato che la via di somministrazione, il dosaggio, la potenza e l'etichettatura sono gli stessi. Deve inoltre essere presentata una dichiarazione circa l'assenza o l'invalidità di brevetti a tutela del farmaco di riferimento. Per il resto, il contenuto dell'ANDA corrisponde a quello dell'ordinaria *New Drug Application*.

4.2. Data exclusivity: dal Hatch-Waxman Act ad oggi

Se da un lato l'*Hatch-Waxman Act* ha stabilito una significativa semplificazione del procedimento di autorizzazione dei farmaci generici, dall'altro lato, al fine di riequilibrare le eterogenee prerogative dell'industria farmaceutica, esso ha introdotto per i farmaci "originali" un periodo di *data exclusivity*. Il legislatore americano è stato il primo a concedere ai titolari di un'autorizzazione per l'immissione in commercio per un nuovo medicinale un periodo di esclusività in cui è impedita l'approvazione delle versioni equivalenti del farmaco. Il sistema della *exclusivity* ha subito da allora diverse integrazioni e oggi se ne possono individuare ben sette forme diverse.

4.2.1. New chemical entity (NCE)

Per le *new chemical entity* (NCE), ossia i farmaci che non contengono principi attivi già approvati dalla FDA, è stabilita la *new drug product exclusivity* dalla durata di cinque anni. Durante questo periodo, la FDA non può accettare nuove domande per medicinali contenenti lo stesso principio attivo, sia che si tratti di § 505(b)(2) *application* (domande per usi, sali, formulazioni, dosaggi diversi) che di *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) finalizzate alla commercializzazione del generico. Nessuna richiesta può fare affidamento sui dati presentati dal titolare della prima autorizzazione, a meno che questi non vi consenta concedendo il c.d. *right to reference*. La *new drug product exclusivity*, inoltre, non impedisce agli altri produttori di presentare una *full application* effettuando tutti gli studi preclinici e clinici richiesti per l'approvazione dello stesso farmaco.

La particolarità di questa forma di esclusività consiste nella necessaria attesa per i *competitor* della scadenza dei cinque anni non solo per la concessione di nuove autorizzazioni, ma anche per la presentazione delle *application* («*no person may submit*»³²⁰). Ciò significa che – considerando che il tempo mediano di approvazione di una ANDA è di 31 mesi dalla richiesta – la durata *de facto* della protezione dalla commercializzazione delle versioni generiche del farmaco raggiunge facilmente i sette anni e mezzo. L'unica eccezione è data dalla possibilità di sottoporre una 505(b)(2) *application* o un'ANDA dopo quattro anni, allegando un certificato di invalidità o di *noninfringement* del brevetto (c.d. *Paragraph IV Certification*)³²¹.

³²⁰ 21 C.F.R. 314.108(b)(2).

³²¹ Cfr. J.R. THOMAS, *Toward a theory of regulatory exclusivities*, in *Patent Law in Global Perspective* a cura di R.L. Okediji e M.A. Bagley, Oxford Academic, 2014, pp. 345–76; O.H. SHAIKH, op.cit.

4.2.2. *New clinical study exclusivity*

In secondo luogo, è prevista una forma di esclusività aggiuntiva della durata di tre anni, la c.d. *new clinical study exclusivity*, concessa laddove il titolare di una autorizzazione all'immissione in commercio proponga un supplemento della NDA originale (in caso di variazioni) o una § 505(b)(2) *application*, allegandovi un nuovo studio clinico (*new clinical investigation*). Questa protezione viene concessa, per esempio, per nuovi dosaggi del farmaco o nuove indicazioni terapeutiche, o per un mutamento della classificazione, da farmaco soggetto a prescrizione a *over-the-counter*. L'unico requisito richiesto è la produzione di un *trial* clinico condotto dal richiedente, nuovo ed essenziale per la seconda autorizzazione³²².

La *new clinical study exclusivity* ha una portata più limitata rispetto a quella accordata alle *new chemical entity*. In primo luogo, in questo caso ai *competitor* non viene impedita la possibilità di presentare domande successive (§ 505(b)(2) *application* o ANDA), ma è esclusa solo la loro approvazione³²³: la FDA può ricevere e accogliere le nuove richieste, che diventeranno efficaci allo scadere dei tre anni. In secondo luogo, la protezione in questa ipotesi è circoscritta alla modifica approvata con la nuova domanda e supportata dai nuovi studi clinici. Ciò significa che per tre anni le altre aziende non potranno riprodurre solamente la nuova indicazione terapeutica o il nuovo dosaggio, ma potranno ottenere l'autorizzazione per la versione generica del prodotto approvato in prima istanza.

4.2.3. *180-day exclusivity*

Si è menzionata la necessità di includere nella *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) per l'autorizzazione dei farmaci generici una dichiarazione sullo status dei brevetti inerenti al prodotto di riferimento. A seconda dei casi, il contenuto di tale certificazione potrà essere uno dei seguenti: (i) le informazioni sul brevetto non sono disponibili; (ii) il brevetto è scaduto; (iii) la data di scadenza del brevetto; (iv) il brevetto è invalido o non è violato (*noninfringement*) dal farmaco oggetto della nuova domanda di autorizzazione (c.d. *Paragraph IV Certificate*)³²⁴.

Il primo richiedente che nella domanda volta all'autorizzazione del farmaco generico (ANDA) include il *Paragraph IV Certificate*, impugnando il brevetto del medicinale di riferimento o facendo valere la sua non infrazione, è premiato con un periodo di esclusività di 180 giorni durante i quali non potrà essere approvata una richiesta analoga presentata da altri soggetti. Il termine decorre dalla commercializzazione del primo farmaco generico idoneo alla protezione o, se precedente, dalla decisione giudiziaria circa l'invalidità o la non violazione del brevetto. L'esclusività in esame stabilisce per i genericisti un forte incentivo

³²² *Ibid.*

³²³ Le norme utilizzano la formulazione «*the Agency will not approve*» [21 C.F.R. 314.108(b)(4)(iv); 21 C.F.R. 314.108(b)(5)(ii)], al contrario di quanto previsto per la *new chemical entity exclusivity* («*no person may submit*»).

³²⁴ 21 U.S.C. § 355 (2)(A)(vii).

economico affinché essi rilevino l'invalidità o la non applicabilità del brevetto nei loro confronti, ottenendo in tal modo un monopolio di sei mesi sulla versione generica del farmaco di riferimento³²⁵.

4.2.4. Orphan drug exclusivity (ODE)

Un anno prima della promulgazione dell'*Hatch-Waxman Act*, nel 1983, il Congresso americano aveva approvato l'*Orphan Drug Act*³²⁶ finalizzato ad incentivare lo sviluppo di farmaci volti alla cura di malattie rare, definite come quelle patologie che colpiscono meno di 200.000 persone negli Stati Uniti o che, pur riguardando un numero maggiore di persone, non consentono di recuperare il costo dello sviluppo del farmaco tramite le vendite³²⁷. In sede di approvazione del medicinale, il candidato può richiedere alla FDA la designazione di farmaco orfano ottenendo in tal modo la concessione di un periodo di esclusività di sette anni durante i quali l'Agenzia non può approvare nessun'altra *application*. La specificità in questo caso è che l'esclusività riguarda l'indicazione terapeutica che ha condotto alla qualificazione di *orphan drug*, con il risultato che la FDA ben potrebbe concedere ad altri produttori un'autorizzazione per il medesimo farmaco, ma per diverse indicazioni³²⁸.

4.2.5. Pediatric Exclusivity (PED)

Analogamente a quanto accade in Europa, anche negli Stati Uniti il legislatore ha avvertito l'esigenza di promuovere la sperimentazione clinica su popolazioni pediatriche e la conseguente approvazione di farmaci diretti a tale segmento di pazienti. Nel 1997³²⁹ è stata introdotta la *pediatric exclusivity*, un'estensione di sei mesi delle altre esclusività citate, concessa a fronte della conduzione di *trial* clinici su popolazioni pediatriche secondo le condizioni stabilite dalla norma. La protezione, quindi, passa da cinque a cinque anni e mezzo nel caso delle *new chemical entity*, da tre e a tre e mezzo per la *new clinical investigation exclusivity*, da sette a sette anni e mezzo per i farmaci orfani. Peraltro, tale proroga può essere applicata anche alla durata del brevetto, o dell'eventuale *patent extension*, invece che al periodo di esclusività.

4.2.6. Qualified infectious disease product (QIDP)

Nel 2012, nel contesto del *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) è stato adottato il *Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act*³³⁰ che ha introdotta una nuova possibile qualificazione per i

³²⁵ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for industry 180-day exclusivity when multiple ANDAs are submitted on the same day*, 2003.

³²⁶ *Orphan Drug Act of 1983*, Pub.L. 97-414, 96 Stat. 2049 (1983) (21 U.S.C. §§ 360aa-360ee).

³²⁷ 21 U.S.C. 360bb (a)(2).

³²⁸ J.R. THOMAS, op.cit.

³²⁹ *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, § 11, Pub. L. 105-115, 111 Stat. 2296 (1997) (21 U.S.C. § 355a).

³³⁰ *Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act: Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA)*, Pub. L. 112-144, 126 Stat. 993 (2012), Title VIII § 801 (2012) (21 U.S.C. § 355f).

medicinali, quella di *qualified infectious disease product* (QIDP). La nozione indica i farmaci per uso umano antibatterici e antifungini, che agiscono su batteri o funghi o su sostanze da essi prodotte, finalizzati alla cura di gravi infezioni pericolose per la vita provocate da patogeni resistenti agli antibiotici e agli antifungini o da patogeni qualificati (inclusi in un elenco redatto dall'agenzia)³³¹. Se la FDA riconosce la qualifica di QIDP ad un prodotto la legge garantisce un'estensione di cinque anni della durata delle esclusività (NCE, *new clinical study, orphan drug*), cumulabile pure con la *pediatric exclusivity*. Con l'approvazione di un farmaco antibiotico qualificabile come QIDP, che contiene un nuovo principio attivo (*new chemical entity*) e che è stato sperimentato su una popolazione pediatrica, il titolare ottiene un periodo di *data exclusivity* di dieci anni e mezzo.

4.2.7. *Biologics*

Nel 2010, all'interno della vasta riforma del sistema sanitario americano, nota come *Obamacare*, è stato adottato il *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA)³³², la prima disciplina estensiva sui medicinali biologici. Oltre a stabilirne una definizione e un procedimento di autorizzazione (*biologics license*), vengono altresì disciplinati i prodotti biosimilari e sostituibili (*interchangeable*), istituendo un generoso regime di esclusività.

I farmaci biologici vengono definiti come «*virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound)*»³³³ volti alla prevenzione, trattamento o cure di una patologia o un disturbo umano. Per l'immissione in commercio il procedimento è simile a quello previsto per i farmaci a sintesi chimica. Dopo aver completato una prima fase di studi preclinici, il promotore deve ottenere dalla FDA l'approvazione di una *Investigational New Drug application* per poter realizzare gli studi clinici necessari per la compilazione della *Biologics License Application*. La domanda viene approvata se il richiedente dimostra che il nuovo farmaco rispetta gli standard di sicurezza, purezza e potenza stabiliti dall'Agenzia. Diversamente da quanto previsto per i medicinali a sintesi chimica, in questo caso è necessario anche dare prova che il processo di fabbricazione e gli stabilimenti produttivi (elementi fortemente caratterizzanti per i farmaci biologici) rispettino le *Good Manufacturing Practices* (GMP)³³⁴.

Per quanto concerne l'esclusività, i nuovi medicinali biologici sono premiati da un periodo di protezione di 12 anni. Durante i primi quattro anni non possono essere accettate nuove domande per il medesimo farmaco, mentre nel periodo successivo le *application* possono essere presentate e approvate dalla FDA, ma diventano efficaci solo allo scadere del dodicesimo anno. A differenza della protezione prevista per i farmaci a sintesi chimica, non viene richiesto qui un requisito analogo a quello della "*new chemical entity*", ma è sufficiente la mera

³³¹ 21 U.S.C. § 355f (g).

³³² *Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) of 2009: Affordable Care Act (ACA)*, Pub. L. 111-148, 124 Stat. 119 through 124 Stat. 1025, Title II §§ 7001-7003 (2010).

³³³ 42 U.S.C. § 262 (i)(1).

³³⁴ O.H. SHAIKH, op.cit.

approvazione di una *Biologics License*: ciò significa che per ottenere la tutela il farmaco non deve contenere necessariamente una molecola inedita, non già approvata dalla FDA. Si consideri altresì che per i biologici non è prevista un'estensione dell'esclusiva analoga alla *new clinical study exclusivity*³³⁵.

Il BPCIA istituisce un regime di autorizzazione particolare per i farmaci biosimilari, definiti come medicinali fortemente simili (*highly similar*) al medicinale di riferimento, con il quale non sussistono differenze clinicamente significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, salve le possibili minori variazioni aventi ad oggetto componenti clinicamente inattivi³³⁶. Anche negli Stati Uniti, a causa della difficile riproducibilità dei farmaci biologici, la disciplina non è sovrapponibile a quella dei farmaci generici. Per l'approvazione dei biosimilari è richiesta la presentazione di studi *in vivo* e studi clinici che dimostrino la "*high similarity*" con il medicinale di riferimento e deve essere pure verificato che i due prodotti abbiano meccanismo di azione, condizioni d'uso, dosaggio, via di somministrazione e potenza uguali. Si deve inoltre dimostrare che le strutture in cui il prodotto è fabbricato, processato, confezionato o conservato rispettino gli standard di sicurezza, purezza e potenza³³⁷.

I biosimilari non sono automaticamente considerati sostituibili rispetto al farmaco originale. Si richiede a tale proposito la qualificazione di *interchangeability*, concessa solo se vengono soddisfatti determinati criteri. Nello specifico si deve dimostrare che il prodotto verosimilmente produca in qualsiasi paziente i medesimi risultati clinici rispetto al farmaco di riferimento e che il rischio provocato dallo *switch* non sia superiore al rischio insito nell'utilizzo del solo farmaco di riferimento³³⁸. Il *first interchangeable product* gode di un periodo di esclusiva che, a seconda dei casi, va da un anno a 42 mesi³³⁹, durante cui non possono essere autorizzati altri farmaci *interchangeable* con la stessa indicazione terapeutica.

4.3. Comparazione con la normativa UE

Da questa breve disamina emerge chiaramente che la disciplina statunitense converge sotto molti punti di vista con quella prevista nell'Unione europea. In entrambi gli ordinamenti, accanto ad un periodo di esclusività ordinario concesso ai titolari di nuovi farmaci (che può essere esteso – a certe condizioni – in caso di approvazione di ulteriori indicazioni terapeutiche supportate da nuovi studi clinici), sono previste alcune forme speciali. Per esempio, sia in UE che in USA, una tutela aggiuntiva è garantita, seppur con alcune differenze, per le categorie dei medicinali orfani e dei medicinali pediatrici.

Considerando le varie categorie di *exclusivity*, una prima peculiarità del sistema americano emerge dalla previsione di una proroga di sei mesi prevista per i farmaci antimicrobici che rispettino determinati criteri. Si è visto come in Europa la recente Proposta della Commissione punti ad incentivare lo sviluppo

³³⁵ O.H. SHAIKH, op.cit.

³³⁶ 42 U.S.C. § 262 (i)(2).

³³⁷ O.H. SHAIKH, op.cit.

³³⁸ 42 U.S. Code § 262 (k)(4).

³³⁹ 42 U.S. Code § 262 (k)(6).

di questa categoria di medicinali con modalità del tutto inedite, come i *voucher* di esclusiva trasferibile. Si dovrà attendere l'entrata in vigore della *Reform of the EU pharmaceutical legislation* per vedere se l'impostazione contenuta nella Proposta reggerà al processo di approvazione legislativa o se verrà individuata una soluzione diversa. Resta il fatto che attualmente l'ordinamento comunitario non prevede forme di esclusività dirette specificamente ai medicinali antimicrobici.

Ulteriore differenza si ha con riferimento ai farmaci biologici. Nel contesto dell'Unione europea la loro disciplina, oltre che ad essere di qualche anno anteriore rispetto a quella statunitense, non è distinta da quella prevista per i medicinali a sintesi chimica, per lo meno sotto il profilo dell'esclusività. L'autorizzazione dei prodotti biologici in UE è generalmente sottoposta alla procedura centralizzata gestita dall'EMA sulla base del Regolamento (CE) n. 726/2004, che all'articolo 14 stabilisce senza distinzioni che tutti «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».

Una degli aspetti più significativi che emerge dalla comparazione delle due discipline riguarda la durata dei periodi di esclusività. Negli Stati Uniti la *new chemical exclusivity* ha una durata di cinque anni, durante i quali la FDA non può accettare nuove domande che abbiano ad oggetto il medesimo farmaco. Se si considera anche il tempo necessario per l'approvazione del generico (circa 30 mesi dopo la presentazione della domanda), la durata effettiva del monopolio del farmaco originale raggiunge molto spesso i sette anni e mezzo, ma anche in questo modo si è ben lontani da quanto previsto oltreoceano. In UE, infatti, la corrispondente *data exclusivity* è di otto anni, cui se ne aggiungono altri due di *market exclusivity* in cui il prodotto generico non può comunque ancora essere commercializzato. Per quanto riguarda l'estensione garantita in caso di nuovi studi, in USA viene conferita una protezione di tre anni per un ventaglio molto ampio di modifiche al farmaco già autorizzato, purché supportate da una nuova indagine clinica. In Europa, invece, è previsto un supplemento di un anno qualora il titolare dell'AIC ottenga un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche che apportino un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Sotto questo profilo, il regime comunitario risulta essere molto più restrittivo, sia in termini di durata, sia in termini di requisiti oggettivi. Si deve però considerare che in Europa il periodo di esclusività raggiunge in questa ipotesi gli undici anni complessivi, mentre negli Stati Uniti si ferma a otto, dei quali cinque di protezione piena e tre di protezione limitata alla sola modifica o nuova indicazione approvata con l'autorizzazione supplementare. L'unica fattispecie in cui la durata dell'esclusività americana è superiore si ha con riferimento ai medicinali biologici: 12 anni contro gli ordinari 8+2 anni in UE. Non a caso, il *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA) che ha introdotto tale regime è stato duramente criticato proprio relativamente a questo profilo.

Si può rilevare, quindi, che in linea generale la protezione concessa in Europa è più lunga rispetto a quella prevista negli Stati Uniti. Il motivo dietro a questa differenza è probabilmente da ricercare nelle dinamiche economiche. Gli Stati Uniti da sempre dominano il mercato dei medicinali sotto tutti i punti di vista, in particolare sono considerati i *leader* dell'innovazione farmaceutica. Dall'altro

lato, l'Unione europea da decenni sta arretrando nella propria posizione di *competitor* sulla scena globale, anche a causa dell'emersione di nuove potenze come la Cina e l'India. Diverse sono state le iniziative promosse in Europa per contrastare questa tendenza e per incentivare la ricerca e lo sviluppo farmaceutico nei Paesi membri. Una di queste misure è sicuramente da individuare nel regime di *data exclusivity* che assolve la funzione di premiare quelle aziende che riescono a scoprire un nuovo farmaco, condurre in modo proficuo l'iter delle sperimentazioni precliniche e cliniche volte a dimostrarne la sicurezza e l'efficacia e ottenere infine l'autorizzazione all'immissione in commercio. Se si considera la *data exclusivity* come uno strumento di incentivazione del progresso nel settore farmaceutico, appare evidente la ragione sottesa ai più lunghi periodi di esclusività concessi nell'ordinamento unionale. Si tratta di una delle misure adottate al fine di predisporre un ambiente normativo il più possibile favorevole e attrattivo per le aziende farmaceutiche internazionali. In questo modo, oltre a conseguire un complessivo beneficio economico per il sistema economico-finanziario europeo, si mira anche ad ottenere un vantaggio per i pazienti in termini di disponibilità anticipata di farmaci innovativi.

Un'altra differenza significativa tra il regime statunitense e quello europeo riguarda l'interazione tra il regime autorizzatorio e la tutela brevettuale (c.d. *patent linkage*). La previsione di un nesso tra la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio (o la definizione del prezzo e della rimborsabilità o qualsiasi altra forma di approvazione regolatoria di farmaci generici) e lo status del brevetto concernente il farmaco di riferimento non è consentita nell'ordinamento europeo. Oltre ad essere considerata in contrasto con la clausola Bolar prevista dalla Direttiva 2001/83/CE (vedi *supra* par. 3.3), si ritiene che il *patent linkage* incrementi eccessivamente le controversie brevettuali, ritardi l'ingresso nel mercato dei prodotti generici e, in ultima analisi, aumenti i prezzi dei medicinali mettendo in crisi la sostenibilità dei budget farmaceutici dei Paesi membri³⁴⁰.

Le critiche mosse in Europa non sembrano aver avuto ripercussioni oltreoceano. Il sistema statunitense sin dall'*Hatch-Waxman Act 1984* prevede una forte connessione tra la disciplina dell'autorizzazione dei farmaci generici e il/i brevetto/i del farmaco di riferimento. Un primo segnale è rappresentato dall'*Orange Book*, l'elenco dei medicinali approvati dalla FDA che contiene le informazioni dettagliate circa la scadenza dei corrispondenti brevetti. La principale funzione del registro è quella di consentire ai produttori di generici che hanno intenzione di presentare l'ANDA di conoscere lo status di brevettazione del medicinale di riferimento. Come si è visto, infatti, nella *application* il genericista deve indicare se esistono e quando scadono i brevetti che coprono il farmaco originale, con la possibilità di dichiarare la loro invalidità o il *noninfringement*. In quest'ultima ipotesi, il richiedente sarà premiato da un periodo di esclusiva di 180 giorni (una misura volta a promuovere il contenzioso in ambito brevettuale), egli dovrà però notificare al titolare del farmaco originale la dichiarazione motivata e questi avrà la possibilità entro 45 giorni di far valere la contraffazione del brevetto in giudizio, provocando una sospensione di 30 mesi della domanda di autorizzazione del genericista. Se invece nell'ANDA non viene

³⁴⁰ MEDICINES FOR EUROPE, *Position Paper – The anti-competitive effects of patent linkage*, 2019.

affermata l'invalidità o il *noninfringement*, in presenza di brevetti non scaduti la FDA attenderà il decorso del periodo di privativa prima di approvare l'ANDA³⁴¹.

5. *Data exclusivity* nel diritto internazionale

Rimane da esaminare l'istituto della *data exclusivity* dalla prospettiva del diritto internazionale. Come è noto, l'interesse per la proprietà intellettuale sul piano internazionale è aumentato esponenzialmente negli ultimi decenni dello scorso secolo, culminando nel 1994 con la firma dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (*Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*, TRIPS) nel contesto dell'Accordo di Marrakesh che ha sancito la nascita dell'Organizzazione mondiale del commercio (OMC).

Particolarmente interessante è la vicenda che ha interessato questo peculiare diritto di proprietà intellettuale, da sempre incoraggiato dalle più grandi potenze economiche, gli Stati Uniti e l'Unione europea, ma osteggiato da molti altri Paesi, specialmente quelli a basso e medio reddito. Come si vedrà, secondo la ricostruzione dottrinale più diffusa, nel contesto dell'Accordo TRIPS la *data exclusivity* ha trovato un riferimento solamente indiretto, nel senso che la sua istituzione negli ordinamenti degli Stati firmatari è certamente consentita e incoraggiata, ma non necessaria. Dopo numerose discussioni in sede di redazione della convenzione, si è deciso di procedere per una via di compromesso senza nemmeno menzionare espressamente l'istituto in esame.

Se l'Accordo TRIPS ha adottato un approccio più permissivo, altrettanto non si può dire se si analizzano gli accordi di libero scambio (*free-trade agreement*, FTA) stipulati dagli Stati Uniti e dall'Unione europea con gli altri Paesi. Negli anni successivi all'Accordo, le potenze occidentali hanno spesso imposto l'adozione di misure di *data exclusivity*, nonché di altre forme di rafforzamento della proprietà intellettuale (c.d. TRIPS-*plus*), agli Stati firmatari delle convenzioni bilaterali o multilaterali. Il risultato di questa pressione politica ed economica è stata un'ampia diffusione a livello globale della *data exclusivity*, spesso a detrimento dell'accesso ai medicinali negli Stati in via di sviluppo e a tutto vantaggio delle *Big Pharma* occidentali.

5.1. Articolo 39(3) TRIPS

La protezione dei dati clinici generati in sede di sviluppo di nuovi farmaci è disciplinata nello specifico dall'articolo 39(3) dell'Accordo TRIPS, con una formulazione che ha dato origine a numerose discussioni circa la portata e la natura dell'obbligo sancito. L'articolo 39 è collocato nella Sezione 7 della Parte II della convenzione, dedicata alla "*Protection of undisclosed information*", di cui costituisce l'unica disposizione. Il terzo paragrafo dispone quanto segue:

Members, when requiring, as a condition of approving the marketing of pharmaceutical or of agricultural chemical products which utilize new chemical entities, the submission of undisclosed test or other data, the origination of which

³⁴¹ A. HEER, *Patent linkage: balancing patent protection and generic entry*, DrugPatentWatch, 29 novembre 2017, <www.drugpatentwatch.com/blog/patent-linkage-resolving-infringement/>.

*involves a considerable effort, shall protect such data against unfair commercial use. In addition, Members shall protect such data against disclosure, except where necessary to protect the public, or unless steps are taken to ensure that the data are protected against unfair commercial use*³⁴².

Il primo elemento che emerge dalla lettura della norma è l'assenza di qualsiasi riferimento espresso alla *data* o alla *market exclusivity*. Per contro, viene sancito più ampiamente che gli Stati membri sono tenuti a tutelare contro l'uso commerciale sleale i dati clinici e gli altri dati segreti che vengono presentati ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per una nuova entità chimica. La seconda parte della norma, invece, impone la non divulgazione di tali dati, salve due ipotesi: il caso in cui la diffusione sia necessaria per proteggere il pubblico e il caso in cui siano state prese misure idonee a garantire che tali dati siano protetti contro l'*unfair commercial use*.

5.1.1. Origine della norma³⁴³

Se si volge lo sguardo ai lunghi lavori preparatori dell'Accordo TRIPS, emerge che la *data exclusivity* non sempre è stata esclusa dalla convenzione, ma anzi, molti dei *draft* precedenti alla versione finale ne prevedevano un'espressa disciplina.

Nelle proposte iniziali presentate tra il 1987 e il 1989 l'esclusività era stata inclusa, seppure con formulazioni non del tutto lineari, dagli Stati Uniti (con una durata di dieci anni e il necessario pagamento di una *full compensation*³⁴⁴) e dalla Svizzera (con una durata indefinita della protezione³⁴⁵), mentre altri ordinamenti come la Comunità europea e il Canada si erano limitati a proporre una disciplina sul segreto commerciale. Tra i Paesi in via di sviluppo, invece, per diverse ragioni vi era maggiore scetticismo; la loro opposizione riguardava *in primis* il tema del *trade secret*, non considerato parte della materia della proprietà intellettuale e come tale ritenuto da escludere dalle negoziazioni.

³⁴² «I membri, qualora subordinino l'autorizzazione della commercializzazione di prodotti chimici farmaceutici o agricoli implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche alla presentazione di dati relativi a prove o di altri dati segreti, la cui elaborazione comporti un considerevole impegno, assicurano la tutela di tali dati da sleali usi commerciali. Essi inoltre proteggono detti dati dalla divulgazione, salvo nei casi in cui risulti necessaria per proteggere il pubblico o a meno che non vengano prese misure atte a garantire la protezione dei dati contro sleali usi commerciali» (*Legge 29 dicembre 1994, n. 747. Ratifica ed esecuzione degli atti concernenti i risultati dei negoziati dell'Uruguay Round, adottati a Marrakech il 15 aprile 1994*).

³⁴³ Il seguente paragrafo è basato sulla ricostruzione di O.H. SHAIKH, op.cit.

³⁴⁴ «*Government use or disclosure to facilitate required health and safety registrations may only be made if the trade secret has not been submitted within the previous ten years and full compensation is made for the use or disclosure*» (*Suggestion by the United States for achieving the negotiation objective*, Multilateral Trade Negotiations the Uruguay Round, Negotiating Group on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, including Trade in Counterfeit Goods, MTN.GNG/NG11/W/14/Rev.1, 17 ottobre 1988).

³⁴⁵ «*Governmental agencies shall not be entitled to use the information for commercial purposes*» (*Standards and Principles Concerning the Availability, Scope and Use of Trade-Related Intellectual Property Rights, Communication from Switzerland: Addendum on Proprietary Information*, Multilateral Trade Negotiations the Uruguay Round, Negotiating Group on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, including Trade in Counterfeit Goods, MTN.GNG/NG11/W/38/Add.1, 11 dicembre 1989).

Alle proposte iniziali erano succeduti quattro *draft* redatti nella primavera del 1990 rispettivamente da: Comunità europea, Stati Uniti, Svizzera e da un gruppo di quattordici Paesi in via di sviluppo (Argentina, Brasile, Cile, Cina, Colombia, Cuba, Egitto, India, Nigeria, Perù, Tanzania, Uruguay). Le prime tre proposte convergevano sotto diversi aspetti e in particolare: (i) prevedevano una definizione simile del segreto commerciale, con qualche differenza nella denominazione; (ii) contenevano un qualche collegamento tra il segreto commerciale e la nozione di concorrenza sleale contenuta nell'articolo 10-*bis* della Convenzione di Parigi³⁴⁶; (iii) stabilivano che le informazioni protette dal segreto commerciale e sottoposte alle autorità degli Stati non potessero essere divulgate; (iv) prevedevano una *test data protection*. Con riferimento a quest'ultimo profilo, la versione della CE sanciva una tutela per un *reasonable time* (e simile era anche la formulazione statunitense) di quei dati la cui produzione comportasse un *considerable effort*. Il *draft* americano introduceva anche un'alternativa alla esclusività, individuata in ottica risarcitoria nella possibilità di fare riferimento ai risultati delle sperimentazioni altrui dietro pagamento di un ragionevole prezzo (c.d. *cost-sharing*). Nel caso della Svizzera non erano state operate rilevanti modifiche rispetto alla proposta iniziale in cui si stabiliva laconicamente che gli Stati non potessero utilizzare per fini commerciali le informazioni fornite in sede di autorizzazione all'immissione in commercio. La quarta proposta, quella dei Paesi in via di sviluppo, al contrario rimarcava l'esclusione del segreto commerciale dall'area della proprietà intellettuale e di conseguenza non si occupava nemmeno della *data exclusivity*.

Nel luglio del 1990 veniva pubblicato il *Chairman's Report*³⁴⁷, la bozza redatta dall'ufficio del Presidente (*Chairman*) del *Negotiating Group on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, including Trade in Counterfeit Goods*. Su questa versione, che esprimeva una soluzione di compromesso tra le posizioni di Stati Uniti, Comunità europea e Svizzera, sono poi proseguite le ulteriori trattative, sintetizzate nel *Brussels Draft* e nel *Dunkel Draft*.

La prima di queste due bozze³⁴⁸, presentata alla Conferenza ministeriale tenuta a Bruxelles nel dicembre del 1990, prevedeva alcuni rilevanti elementi inediti:

Section 7: Protection of undisclosed information

Article 42

1A. [...]

4A. Parties, when requiring, as a condition of approving the marketing of new pharmaceutical products or of a new agricultural chemical product, the submission of undisclosed test or other data, the origination of which involves a considerable effort, shall [protect such data against unfair commercial use. Unless the person submitting the information agrees, the data may not be relied upon for the approval of competing products for a reasonable time, generally no less than five years, commensurate with the efforts involved in the origination of the data, their nature,

³⁴⁶ *Convenzione di Parigi per la protezione della proprietà industriale del 20 marzo 1883.*

³⁴⁷ *Status of Work in the Negotiating Group: Chairman's Report to the GNG, Multilateral Trade Negotiations the Uruguay Round, Negotiating Group on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, including Trade in Counterfeit Goods, MTN.GNG/NG11/W/76, 23 luglio 1990.*

³⁴⁸ *Draft Final Act Embodying the Results of the Uruguay Round of Multilateral Negotiations, Multilateral Trade Negotiations the Uruguay Round, Trade Negotiations Committee, MTN.TNC/W/35/Rev.1, 3 dicembre 1990.*

and the expenditure involved in their preparation. In addition, parties shall] protect such data against disclosure, except where necessary to protect the public.]

La norma non seguiva la linea avanzata dalla Svizzera, che richiedeva un divieto assoluto di utilizzo dei *test data*, ma nemmeno adottava il periodo decennale di protezione dei dati della proposta iniziale degli Stati Uniti. Sebbene vi fosse un riferimento al *reasonable time*, neanche la posizione europea era stata interamente riprodotta, in quanto si era aggiunta la specificazione che la durata della protezione generalmente non dovesse essere inferiore ai cinque anni. Peraltro, con l'inserimento dell'avverbio "*generally*" prima dell'indicazione del periodo minimo di esclusività, sembrava possibile per gli Stati derogare alla protezione dei dati almeno in alcune ipotesi, una vittoria delle posizioni dissenzienti dei Paesi in via di sviluppo. La disposizione prevista dal *Brussels Draft* inoltre non faceva alcun richiamo a posizioni giuridiche di tipo proprietario con riferimento alle informazioni segrete (come invece facevano alcune proposte precedenti), veniva piuttosto utilizzato il concetto di *submitter*.

Una delle novità rispetto alle bozze antecedenti riguardava l'oggetto della protezione, che veniva delimitato ai dati presentati per le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di *nuovi* prodotti farmaceutici, per la cui elaborazione fosse necessario un considerevole impegno (requisito già presente nella bozza europea). Veniva inoltre introdotto un altro concetto, quello di *unfair commercial use*, da cui le parti del trattato avrebbero dovuto proteggere i dati in questione. L'eccezione alla *disclosure* stabilita in chiusura era stata ampliata attraverso un'indicazione molto vaga circa la necessaria protezione del pubblico. La novità più importante era il riferimento alla *reliance*: durante un periodo di tempo ragionevole, superiore ai cinque anni, per l'approvazione dei prodotti concorrenti non sarebbe stato possibile fare riferimento («*the data may not be relied upon*») ai dati prodotti dal primo richiedente. L'utilizzo di questa locuzione nella formulazione del *Brussels Draft* rendeva piuttosto evidente il riferimento alla *data exclusivity*.

Nel dicembre dell'anno successivo (1991) è stata presentata la versione finale, il c.d. *Dunkel Draft*³⁴⁹, il cui testo è rimasto sostanzialmente invariato in sede di stipulazione della convenzione. Rispetto alla bozza di Bruxelles si può osservare che il campo di applicazione è stato ulteriormente limitato tramite il riferimento alla *new chemical entity* (di chiara matrice statunitense): la protezione, quindi, riguarda i dati presentanti per l'approvazione non di un nuovo farmaco, ma di un farmaco che contiene nuovi principi attivi di origine chimica. L'elemento più sorprendente è l'assenza di qualsiasi menzione della *reliance*, viene sancita solamente la necessaria protezione dei dati contro l'*unfair commercial use*, senza ulteriori specificazioni sulla portata di tale nozione. L'omissione di un rinvio così evidente alla *data exclusivity* suggerisce che nella fase conclusiva delle trattative si è scelto di optare per una soluzione più moderata, evitando di imporre un istituto tanto discusso e lasciando al contrario maggiore autonomia decisionale ai singoli Stati.

³⁴⁹ *Draft Final Act Embodying the Results of the Uruguay Round of Multilateral Trade Negotiations*, Multilateral Trade Negotiations the Uruguay Round, Trade Negotiations Committee, MTN.TNC/W/FA, 20 dicembre 1991.

5.1.2. Oggetto della protezione³⁵⁰

La soluzione di compromesso raggiunta in sede di negoziazione è sfociata in un articolo 39 del testo finale dell'Accordo TRIPS che lascia aperte numerose questioni interpretative.

Per quanto riguarda l'oggetto della protezione, la norma fa riferimento ai dati relativi a prove o altri dati segreti (*undisclosed test or other data*), la cui elaborazione comporti un considerevole impegno, presentati per l'approvazione della commercializzazione di prodotti chimici farmaceutici o agricoli implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche. Nessuno dei concetti inseriti nella disposizione riceve però una definizione formale nel testo dell'Accordo, il loro significato deve essere allora ricavato per via interpretativa.

Il presupposto per l'applicazione dell'articolo 39(3) è la previsione negli ordinamenti nazionali di un procedimento di autorizzazione amministrativa dei farmaci per il quale sia richiesta la presentazione di *undisclosed test or other data*. L'utilizzo della congiunzione "when" nel testo della disposizione³⁵¹ suggerisce che essa si applichi solo laddove uno Stato adotti un'impostazione legislativa di questo tipo e né dall'articolo 39, né da altre norme della Convenzione, emerge un obbligo per le parti di adottare un sistema autorizzatorio simile.

Un secondo criterio delineato dalla disposizione in esame riguarda l'oggetto dell'autorizzazione in questione: deve trattarsi di prodotti chimici farmaceutici o agricoli implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche (*new chemical entity*). Sono dunque esclusi dall'ambito di applicazione i prodotti aventi origine biologica, la cui rilevanza nel settore farmaceutico è notevolmente aumentata dalla stipulazione del TRIPS, risultando piuttosto obsoleta la loro esclusione. Per quanto concerne la nozione di *new chemical entity*, non vengono indicate ulteriori specificazioni, si può allora ritenere che il concetto di novità si riferisca all'assenza di medicinali già in commercio contenenti la medesima sostanza o principio attivo. Resta a discrezione degli Stati se intendere tale criterio in senso assoluto-globale o in senso relativo-locale: alcuni ordinamenti – come Costa Rica, Repubblica Dominicana, Colombia – sanciscono che per cinque anni dalla registrazione di un medicinale in qualsiasi Paese del mondo, non si possa procedere a nuove autorizzazioni dello stesso prodotto (criterio globale); in numerosi altri Stati invece la novità si valuta con riferimento ai medicinali registrati in quello specifico ordinamento (criterio locale). Non rientrano nell'ambito dell'articolo 39(3) i dati presentati per l'approvazione di nuovi usi e indicazioni terapeutiche e nemmeno quelli attinenti ad un differente ambito autorizzatorio (per esempio nel caso in cui la sostanza contenuta nel farmaco per uso umano sia già stata oggetto di autorizzazione come medicinale veterinario).

L'oggetto della protezione nello specifico è individuato nei dati relativi a prove o altri dati (*undisclosed test or other data*). I *test data* sono da intendere come i risultati degli studi clinici e preclinici che devono essere prodotti nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per dimostrare la

³⁵⁰ Il seguente paragrafo è basato sulla ricostruzione di O.H. SHAIKH, op.cit.

³⁵¹ «Members, when requiring, as a condition of approving the marketing of pharmaceutical or of agricultural chemical products which utilize new chemical entities, the submission of undisclosed test or other data [...]».

sicurezza e l'efficacia di un nuovo prodotto farmaceutico. Non del tutto chiaro è il significato del riferimento agli "altri dati", in ogni caso non sembra che possa essere interpretato come un richiamo a tutte le informazioni contenute nella domanda di AIC.

Affinché sorga l'obbligo di tutela contro l'uso commerciale sleale, la norma richiede che questi dati siano *undisclosed*, ossia segreti. Il criterio deve essere letto alla luce di quanto sancito dai primi due paragrafi dell'articolo 39 che si occupano della protezione delle *undisclosed information*³⁵²: la segretezza sussiste laddove le informazioni non siano note o facilmente accessibili a persone che normalmente si occupano di esse. Nel caso in esame si deve ritenere che la presentazione dei dati all'autorità competente a valutare la domanda di AIC non costituisca divulgazione e pertanto non pregiudichi la tutela garantita. La protezione però viene meno qualora i dati vengano pubblicati dal loro detentore o da terzi, sia a livello locale che a livello internazionale.

Si richiede infine che l'elaborazione (*origination*) dei dati abbia comportato un considerevole impegno (*considerable effort*). Questo criterio può essere inteso anzitutto in senso economico, come l'entità della spesa sopportata dalle aziende farmaceutiche per lo sviluppo e la ricerca dei medicinali: considerando però la difficoltà nel reperire informazioni affidabili circa i costi sostenuti dalle aziende, se letto in questo modo, il requisito risulta difficile applicazione pratica. Un'interpretazione alternativa può essere quella di considerare l'intensità e la difficoltà di procurare i dati oppure di fare riferimento al rapporto tra i costi delle sperimentazioni e il profitto tratto dalla commercializzazione del prodotto. Dal momento che la norma non fornisce alcuna indicazione circa il corretto significato del *considerable effort*, spetta ai singoli Stati la scelta sulla portata di questo requisito. Questo elemento sembra peraltro distanziare la protezione fornita dall'articolo 39(3) dagli altri diritti di proprietà intellettuale: da un lato, il *considerable effort* richiama un'idea di investimento più che di contributo intellettuale, dall'altro lato, la norma parla di "*origination*" evitando il richiamo a elementi tipici della proprietà intellettuale come l'originalità e la creatività.

5.1.3. *Unfair commercial use*³⁵³

Chiarito il significato del requisito oggettivo dell'articolo 39(3) TRIPS, rimane da comprendere in che cosa consiste la tutela garantita dalla norma. I Paesi firmatari della Convenzione si sono impegnati a proteggere i dati relativi a prove o altri dati segreti – la cui elaborazione comporti un considerevole impegno e cui è subordinata l'autorizzazione della commercializzazione di prodotti chimici farmaceutici o agricoli implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche – dall'uso commerciale sleale (*unfair commercial use*).

³⁵² Articolo 39, paragrafo 2 Accordo TRIPS: «*Natural and legal persons shall have the possibility of preventing information lawfully within their control from being disclosed to, acquired by, or used by others without their consent in a manner contrary to honest commercial practices so long as such information: (a) is secret in the sense that it is not, as a body or in the precise configuration and assembly of its components, generally known among or readily accessible to persons within the circles that normally deal with the kind of information in question; (b) has commercial value because it is secret; and (c) has been subject to reasonable steps under the circumstances, by the person lawfully in control of the information, to keep it secret*».

³⁵³ Il seguente paragrafo è basato sulla ricostruzione di O.H. SHAIKH, op.cit.

Per “uso commerciale” dei dati in questo contesto si possono intendere svariate attività, ma il carattere della “slealtà” si presenta tendenzialmente in due distinte ipotesi. La prima fattispecie è quella di un soggetto terzo che acquisisce in modo disonesto (furto, corruzione, frode, ecc.) i dati sottoposti per l'autorizzazione di un prodotto farmaceutico altrui: in questo caso risulta particolarmente evidente la natura commerciale e sleale dell'atto.

La seconda ipotesi è più controversa e consiste nell'utilizzo dei dati del farmaco di riferimento da parte dell'autorità competente, ai fini della valutazione della bioequivalenza per l'approvazione di una domanda di autorizzazione della versione generica (c.d. *reliance* o uso indiretto). È discusso anzitutto se in questo caso si possa parlare di “uso” vero e proprio dal momento che i dati non vengono “materialmente” utilizzati né dall'autorità, né tanto meno dal genericista che persegue l'approvazione del farmaco equivalente: la *reliance* consiste solamente nel fare affidamento ai dati preclinici e clinici del farmaco di riferimento per la valutazione della sicurezza ed efficacia del prodotto generico. Anche se ciò si considerasse “uso”, difficilmente lo si potrebbe ritenere un uso *commerciale* o *sleale*: l'autorità competente per l'approvazione certo non persegue finalità commerciali e anzi la previsione di un procedimento semplificato di autorizzazione dei farmaci generici è volta principalmente a evitare la reiterazione di sperimentazioni su persone e animali³⁵⁴.

La questione ora illustrata è cruciale per comprendere la portata della nozione di *unfair commercial use* dell'articolo 39(3) TRIPS, considerando che l'istituto della *data exclusivity* consiste propria in una forma di protezione contro l'uso indiretto dei dati preclinici e clinici da parte delle autorità. Oltre alla difficoltà di ricondurre il concetto di *reliance* all'interno della nozione di uso commerciale sleale, diverse sono le indicazioni che inducono a ritenere che l'Accordo TRIPS non richieda agli Stati firmatari l'adozione di un regime di esclusività dei dati sul modello americano o europeo.

Si deve considerare anzitutto il primo paragrafo dell'articolo 39 TRIPS³⁵⁵ in base al quale l'intera norma (dunque anche il paragrafo 3) costituisce un'implementazione dell'istituto della concorrenza sleale così come disciplinato dall'articolo 10-bis della Convenzione di Parigi³⁵⁶. In assenza di ulteriori indicazioni nel dato letterale, si può considerare che il contenuto minimo richiesto per adempiere alla protezione dei dati clinici contro l'uso commerciale sleale

³⁵⁴ Questa posizione è condivisa anche dall'OMS, si veda WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Data exclusivity and other 'TRIPS-Plus' measures*, Regional Office for South-East Asia, 2017.

³⁵⁵ «*In the course of ensuring effective protection against unfair competition as provided in Article 10bis of the Paris Convention (1967), Members shall protect undisclosed information in accordance with paragraph 2 and data submitted to governments or governmental agencies in accordance with paragraph 3*».

³⁵⁶ Articolo 10-bis Convenzione di Parigi: «*Unfair Competition. 1. The countries of the Union are bound to assure to nationals of such countries effective protection against unfair competition. 2. Any act of competition contrary to honest practices in industrial or commercial matters constitutes an act of unfair competition. 3. The following in particular shall be prohibited: (i) all acts of such a nature as to create confusion by any means whatever with the establishment, the goods, or the industrial or commercial activities, of a competitor; (ii) false allegations in the course of trade of such a nature as to discredit the establishment, the goods, or the industrial or commercial activities, of a competitor; (iii) indications or allegations the use of which in the course of trade is liable to mislead the public as to the nature, the manufacturing process, the characteristics, the suitability for their purpose, or the quantity, of the goods*».

sancita dall'articolo 39(3) sia garantire una tutela contro la concorrenza sleale. Secondo questa lettura, il meccanismo della *data exclusivity* rappresenta un *quid pluris*, la cui adozione resta a discrezione degli Stati membri.

Questa conclusione è confermata anche alla luce dell'articolo 1 TRIPS che stabilisce che gli Stati membri hanno la facoltà – non l'obbligo – di attuare nelle loro legislazioni una protezione più ampia di quanto richiesto dall'Accordo e hanno altresì la facoltà di determinare le appropriate modalità di attuazione delle disposizioni nel quadro delle rispettive legislazioni e procedure. Il nucleo minimo dell'obbligazione sancita dall'articolo 39(3) è la sola tutela contro la concorrenza sleale, mentre la *data exclusivity* deve essere intesa come una "protezione più ampia" (*more extensive protection*) che gli Stati possono introdurre, ma non vi sono tenuti.

Un'indicazione ulteriore in questo senso si può ricavare dalle vicende che hanno interessato la negoziazione del Trattato. Come si è visto, diverse delle bozze iniziali contenevano un qualche riferimento alla *data exclusivity*, ma il richiamo più evidente era stato inserito nella penultima versione, il *Brussels Draft*, che vietava espressamente la c.d. *reliance* per un periodo di tempo ragionevole e comunque superiore ai cinque anni. In sede di approvazione del testo finale dell'Accordo TRIPS tale clausola è stata omessa: si deve intendere tale esclusione come il frutto di una scelta consapevole dei firmatari, i quali hanno ritenuto di non imporre agli Stati l'adozione di un simile regime normativo.

Se si cerca di ricostruire l'obiettivo del Trattato nel suo complesso, non emergono indizi che facciano propendere per una soluzione diversa da quella ora illustrata. Leggendo il preambolo dell'*Accordo che istituisce l'Organizzazione mondiale del commercio*, di cui i TRIPS costituiscono un allegato, emerge che:

[le] relazioni nel campo del commercio e delle attività economiche dovrebbero essere finalizzate ad innalzare il tenore di vita, a garantire la piena occupazione e un volume sostanziale e in continua crescita di reddito reale e di domanda effettiva, e ad espandere la produzione e il commercio di beni e servizi, consentendo al tempo stesso un impiego ottimale delle risorse mondiali, conformemente all'obiettivo di uno sviluppo sostenibile, che miri a tutelare e a preservare l'ambiente e a potenziare gli strumenti per perseguire tale obiettivo in maniera compatibile con le rispettive esigenze e i rispettivi problemi, derivanti dai diversi livelli di sviluppo economico; riconoscendo altresì che occorre adoperarsi concretamente affinché i paesi in via di sviluppo, in particolare quelli meno avanzati, si assicurino una quota della crescita del commercio internazionale proporzionale alle necessità del loro sviluppo economico.

L'articolo 8 TRIPS sancisce inoltre che gli Stati membri possono adottare misure necessarie ad assicurare la tutela dell'alimentazione e della salute pubblica e a promuovere il pubblico interesse in settori d'importanza fondamentale per il loro sviluppo socioeconomico e tecnologico, purché siano compatibili con le disposizioni del Trattato.

Si consideri poi quanto emerso dalla Dichiarazione di Doha del 2001³⁵⁷, al cui centro vi era proprio l'accesso ai medicinali:

³⁵⁷ *Declaration on the TRIPS agreement and public health adopted on 14 November 2001, WTO's Fourth Ministerial Conference.*

We agree that the TRIPS Agreement does not and should not prevent Members from taking measures to protect public health. Accordingly, while reiterating our commitment to the TRIPS Agreement, we affirm that the Agreement can and should be interpreted and implemented in a manner supportive of WTO Members' right to protect public health and, in particular, to promote access to medicines for all.

In this connection, we reaffirm the right of WTO Members to use, to the full, the provisions in the TRIPS Agreement, which provide flexibility for this purpose.

L'accento sulla tutela della salute pubblica e sull'accesso ai medicinali come principali interessi da tenere in considerazione nell'interpretazione e nell'implementazione delle norme del Trattato avvalorava la lettura dell'articolo 39(3) TRIPS come norma che richiede, con riferimento ai dati clinici presentati in occasione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, una tutela minima contro la concorrenza sleale, così come disciplinata dall'articolo 10-*bis* della Convenzione di Parigi, lasciando in capo ai singoli Stati la valutazione circa l'opportunità di istituire un regime di *data exclusivity*.

Questa interpretazione non sembra essere supportata da tutti i Paesi firmatari del Trattato: Stati Uniti e Unione europea sono tra i principali sostenitori di una lettura dell'articolo 39(3) TRIPS come norma che rende obbligatoria la *data exclusivity*. Sfruttando la propria posizione di dominio economico le due potenze sono riuscite ad imporre questa impostazione a diversi altri Paesi, specialmente quelli a basso o medio reddito.

5.2. Accordi di libero scambio: TRIPS-plus

Qualche anno prima della stipulazione dell'*Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*, l'*Accordo nordamericano per il libero scambio (North American Free Trade Agreement, NAFTA)*, firmato nel 1992 da Stati Uniti, Messico e Canada, ne aveva anticipato alcuni temi. Sebbene prima del trattato istitutivo dell'OMC l'inclusione di clausole concernenti la proprietà intellettuale negli accordi di libero scambio fosse piuttosto rara³⁵⁸, il NAFTA rappresentava un caso eccezionale: nella convenzione era persino inclusa una norma riguardante gli *undisclosed test or other data*, predecessore dell'articolo 39(3) TRIPS, o meglio, della sua versione contenuta nel *Brussels Draft*. L'articolo 1711 NAFTA stabiliva infatti un periodo di *exclusive use* pari ad almeno cinque anni, durante i quali soggetti diversi dal titolare dell'autorizzazione per un farmaco non potevano fare affidamento (*rely on*) sui dati clinici da egli presentati all'autorità. Sebbene la norma avesse il chiaro intento di imporre l'introduzione di un regime di *data exclusivity* simile a quello statunitense negli altri due Paesi firmatari, la formulazione ambigua aveva impedito il conseguimento del risultato sperato³⁵⁹. Nel caso *Bayer c. Canada* del 1998³⁶⁰, la Corte federale canadese aveva ritenuto che non rientrasse nel concetto di *reliance* – e dunque non costituisse una violazione dell'esclusività quinquennale – la presentazione di una domanda fondata su uno studio di bioequivalenza o biodisponibilità quando

³⁵⁸ O.H. SHAIKH, op.cit.

³⁵⁹ J.H. REICHMAN, op.cit.

³⁶⁰ *Bayer Inc. v. The Attorney General of Canada and the Minister of Health (1998)*, *Federal Court of Canada*, 84 C.P.R. (3d) 129.

l'autorità non avesse dovuto consultare i dati confidenziali presentati dal primo richiedente³⁶¹.

In seguito alla firma dell'accordo istitutivo dell'OMC vi è stata una proliferazione di accordi di libero scambio stipulati a livello bilaterale o regionale: dei 361 trattati che risultano attualmente nel *Regional Trade Agreements Database* dell'OMC³⁶², 349 sono entrati in vigore dopo la stipulazione dei TRIPS. Gli Stati Uniti e l'Unione europea hanno da sempre considerato le regole istituite dai TRIPS come uno standard minimo e hanno imposto nella negoziazione dei trattati di libero scambio, specialmente con i Paesi in via di sviluppo, la previsione di misure concernenti la proprietà intellettuale ben più stringenti. Queste disposizioni, che in campo farmaceutico riguardano generalmente la durata dei brevetti, il c.d. *patent linkage* e la *data exclusivity*, prendono il nome di TRIPS-plus. Oltre ad essere frequentemente inserite nei *free trade agreement*, queste misure sono sempre più spesso imposte come condizioni per l'adesione di nuovi Paesi all'OMC, come è accaduto nei casi di Cina, Cambogia, Tonga, Arabia Saudita, Vietnam e Russia³⁶³.

Di fronte a queste pressioni, molti Paesi sono stati costretti ad introdurre un regime di *data exclusivity* e solo in alcuni casi sono state stabilite misure per mitigarne gli effetti negativi. Talune delle contromisure adottate sono per esempio: la riduzione della durata dell'esclusività; la previsione della scadenza del brevetto come limite massimo del periodo di esclusiva; la limitazione della portata della *data exclusivity* alle sole *new chemical entity*, escludendo le nuove indicazioni e formulazioni di medicinali esistenti (come accade in Egitto e in Cile); l'imposizione di una registrazione accelerata, come nel caso del Cile, che garantisce la *exclusivity* a patto che il farmaco sia autorizzato nel Paese entro un anno dalla commercializzazione in qualsiasi altro Stato; l'istituzione di eccezioni come le licenze obbligatorie o la possibilità per le autorità di introdurre deroghe quando lo imponga l'interesse della salute pubblica o di specifici pazienti³⁶⁴.

Come menzionato, i principali fattori della diffusione globale della *data exclusivity* sono gli Stati Uniti e l'Unione europea, cui si aggiunge l'EFTA, ossia l'Associazione europea di libero scambio (*European Free Trade Association*) composta da Islanda, Lichtenstein, Norvegia e Svizzera. Dall'analisi di O. Shaikh del 2016³⁶⁵ emerge che in ben 35 FTA stipulati dalle tre entità con Paesi terzi sono incluse norme sulla *test data exclusivity* volte a imporre un regime più restrittivo rispetto a quello previsto dall'articolo 39(3) TRIPS. Gli accordi

³⁶¹ Nel 2018 è stato firmato l'*Agreement between the United States of America, the United Mexican States, and Canada* (USMCA), che ha sostituito il NAFTA. Per quanto concerne la *data exclusivity*, il nuovo trattato contiene un testo molto più chiaro ed elaborato senza lasciare molti dubbi circa l'obbligatorietà di una previsione di un regime di esclusività almeno quinquennale. Nell'ultima versione dell'accordo, firmata il 10 dicembre 2019, è stata eliminata la clausola che imponeva un periodo di protezione dei dati di almeno dieci anni per i farmaci biologici (M. GARCÍA, *USMCA: Implications for patents and data protection*, Moeller, 18 dicembre 2018, <moellerip.com/the-moeller-blog/usmca-implications-for-patents-and-data-protection-in-mexico/>).

³⁶² WORLD TRADE ORGANIZATION, *Regional Trade Agreements Database*, ult. cons. 7 ottobre 2023. <<https://rtais.wto.org/UI/PublicAllRTAList.aspx>>.

³⁶³ K. TIMMERMANS, *Monopolizing clinical trial data: Implications and trends*, in *PLOS Medicine*, vol. 4, n. 2 e2, 2007.

³⁶⁴ *Ibid.*

³⁶⁵ O.H. SHAIKH, op.cit.

richiedono un periodo di esclusività dai cinque ai dieci anni e talvolta prevedono anche limitazioni ulteriori rispetto ai criteri TRIPS, ampliando la portata o l'oggetto della protezione o rimuovendo determinate condizioni. In molti degli FTA si adotta un approccio globale o assoluto nella previsione del divieto di *reliance* sui dati clinici, impedendo in tal modo la commercializzazione del generico ovunque sia autorizzato il farmaco originale. Non mancano poi ulteriori misure che limitano l'accesso ai farmaci, per esempio, il divieto di previsione della clausola Bolar come deroga alla privativa brevettuale o di quelle norme che circoscrivono la durata della *data exclusivity* in rapporto alla scadenza del brevetto.

Capitolo 3

L'impatto della *data exclusivity* sull'accesso ai medicinali

1. Che cos'è la *data exclusivity*

La ricostruzione del quadro normativo che disciplina la *data exclusivity* nell'Unione europea, negli Stati Uniti e a livello internazionale consente di comprendere la conformazione di questo particolare diritto di proprietà intellettuale e di indagarne gli effetti su alcuni ambiti di fondamentale importanza come il diritto fondamentale alla salute. Esaminato il dato positivo di può tentare di rispondere ad alcuni dubbi che circondano questo istituto, in particolare circa la sua natura e il suo oggetto, la sua giustificazione teorica e le sue implicazioni pratiche.

1.1. Questione lessicale

Una necessaria considerazione preliminare riguarda la questione terminologica. La nozione in esame assume diverse denominazioni che, a seconda dei casi, ne sottolineano le peculiari caratteristiche.

Nel contesto dell'Unione europea, si deve rilevare anzitutto che la Direttiva 2001/83/CE fornisce direttamente il contenuto e la regola della *data exclusivity*, senza nominare espressamente l'istituto. L'articolo 10, paragrafo 1 della Direttiva, come si è visto, stabilisce che il richiedente possa ricorrere alla procedura di approvazione semplificata per il farmaco generico se il medicinale di riferimento è autorizzato da almeno otto anni in uno Stato membro e che il generico non possa essere immesso in commercio finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento. La Direttiva 2004/27/CE che ha introdotto l'attuale regime "8+2" dell'esclusività europea, fa menzione dell'istituto solamente nel *considerando* n. 14, in cui si afferma che è «opportuno armonizzare il periodo di protezione dei dati relativi alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche»³⁶⁶. Questo tipo di terminologia compare anche nel Regolamento (CE) n. 726/2004 che disciplina la procedura centralizzata di autorizzazione dei farmaci. L'articolo 14, paragrafo 11 del Regolamento stabilisce – in modo più lineare rispetto alla Direttiva sopracitata – che i medicinali per uso umano «beneficiano di una protezione dei dati per la durata di otto anni e di una protezione della commercializzazione per la durata di dieci anni» (nella versione in lingua inglese si parla di "*data protection*" e "*marketing protection*"). Si consideri poi che la rubrica dell'articolo 8 Regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani discorre invece di "esclusiva di mercato" ("*market exclusivity*", nella versione inglese).

Al di là del dato letterale, consultando i siti *web* ufficiali e i vari documenti redatti dalle istituzioni europee appare evidente che la terminologia comunemente utilizzata è quella che distingue tra *data exclusivity* e *market*

³⁶⁶ «Furthermore, the period for protection of data relating to pre-clinical tests and clinical trials should be harmonised».

*exclusivity*³⁶⁷. Probabilmente, il riferimento alla “protezione” deriva dal linguaggio utilizzato nelle fonti internazionali e nello specifico nell’articolo 39 TRIPS, inserito nella sezione dedicata alla “*Protection of undisclosed information*” e che al terzo paragrafo, di cui si è sottolineata la rilevanza, stabilisce che: «*Members [...] shall protect such data against unfair commercial use*». Il distanziamento dalla locuzione “*data protection*” che ha avuto luogo nella prassi europea degli ultimi decenni potrebbe essere anche dovuto all’intento di evitare confusione con l’omonima materia della tutela dei dati personali, cresciuta rapidamente di importanza negli ultimi anni.

Se in ambito UE *data exclusivity* e *market exclusivity* indicano due meccanismi di protezione parzialmente diversi, l’uno contro la proposizione di domande per l’autorizzazione dei medicinali generici, l’altro contro la commercializzazione degli stessi, nel contesto statunitense le due nozioni sembrano essere utilizzate come sinonimi. In alcuni casi, gli autori americani sembrano identificare con *market exclusivity* quelle forme di protezione più pervasive, come quella prevista per i farmaci orfani, ma più spesso la dottrina sembra utilizzare le varie locuzioni in maniera interscambiabile, senza badare a specifiche distinzioni.

1.2. Natura dell’istituto

Che si parli di protezione dei dati o di esclusività dei dati, la nozione sembra implicare che l’istituto in questione garantisca una posizione giuridica di titolarità avente ad oggetto i dati, nello specifico i risultati degli studi preclinici e clinici assoggettati dal richiedente alla autorità farmaceutica competente nella domanda per l’ottenimento dell’autorizzazione all’immissione in commercio di un nuovo medicinale (o eventualmente di una modifica o nuova indicazione terapeutica di un prodotto già esistente). Inteso in questo senso, l’istituto conferirebbe al promotore della sperimentazione una forma di privativa non dissimile da quanto previsto per gli altri *intellectual property rights* (IPRs).

In concreto le implicazioni della *data exclusivity* non appaiono tanto diverse da quelle, per esempio, dei brevetti: in entrambi i casi al titolare viene garantito un periodo di monopolio per la commercializzazione di un prodotto da egli inventato e sviluppato. La differenza però risiede nell’oggetto della protezione: nel caso dei brevetti, il soggetto, a fronte di una nuova invenzione che implichi un’attività inventiva e che sia atta ad avere un’applicazione industriale, riceve una protezione nella forma di «facoltà esclusiva di attuare l’invenzione e di trarne profitto»³⁶⁸, in cui è inclusa anche la possibilità di far valere contro gli altri attori del mercato le violazioni di questa prerogativa in sede giudiziaria. Anche per gli altri istituti della proprietà intellettuale, salve le evidenti differenze ontologiche, il meccanismo rimane pressoché lo stesso: la legge attribuisce un monopolio sullo

³⁶⁷ Alcuni esempi sono: AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Data exclusivity*, <www.ema.europa.eu/en/glossary/data-exclusivity>; AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Market exclusivity*, <www.ema.europa.eu/en/glossary/market-exclusivity>; COMMISSIONE EUROPEA, *Pharmaceutical Sector Inquiry. Final Report*, Direzione generale della Concorrenza (DG COMP), 8 luglio 2009.

³⁶⁸ Articolo 66 d.lgs. 10 febbraio 2005, n. 30.

sfruttamento del risultato di un'attività inventiva o dell'ingegno umano, con una durata e con delle modalità diverse a seconda dei casi.

Il regime della *data exclusivity*, invece, non sembra del tutto sovrapponibile al modello illustrato. In questo caso, a fronte di un nuovo farmaco che abbia ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, a seguito di una valutazione positiva dell'autorità competente sulla sua sicurezza ed efficacia sulla base dei risultati degli studi preclinici e clinici condotti, al titolare viene riconosciuto un periodo durante il quale agli altri produttori è impedita la possibilità di ottenere l'autorizzazione per le versioni generiche del farmaco dimostrando la sola bioequivalenza, senza dover allegare nuovi studi che provino la sicurezza ed efficacia. Se si considerano come oggetto di questo diritto i dati clinici, è difficile rilevare qui quel nesso tra attività inventiva/creativa e privativa che caratterizza gli altri istituti della proprietà intellettuale. È vero che la *data exclusivity* può essere intesa come un divieto di *reliance* da parte delle aziende concorrenti sui risultati delle sperimentazioni effettuate dal titolare del farmaco di riferimento. Nella realtà, però, questo non si traduce in una protezione materiale dei dati in sé, che anzi oggi nell'ordinamento europeo (e anche il regolatore americano sembra essersi orientato in questo senso) devono essere resi pubblici tramite un portale online. La tutela qui si realizza piuttosto nella forma dell'impossibilità per i *competitor* di accedere ad un percorso abbreviato di immissione in commercio.

Per questo motivo, diversi autori criticano la tendenza di identificare la *data exclusivity* come un diritto di proprietà intellettuale *sui generis* modellato sul brevetto. Viene rilevato³⁶⁹, per esempio, che con l'istituto in esame gli ordinamenti in realtà non conferiscono una posizione di monopolio e di protezione dalla concorrenza, ma un periodo in cui tutti i potenziali partecipanti del mercato sono sottoposti alla medesima barriera regolatoria all'ingresso: la necessaria dimostrazione, tramite studi preclinici e clinici, della sicurezza ed efficacia del prodotto. In altre parole, questa posizione sottolinea che la *data exclusivity* non costituisce un diritto positivo sottoforma di monopolio garantito dallo Stato come premio per l'azienda, perché agli produttori non è impedito di immettere in commercio il medesimo prodotto, ma è solo richiesta la conduzione di *trial* propri. In quest'ottica, la *data exclusivity* rappresenta un periodo di tempo durante il quale viene garantita la simmetria tra gli attori del mercato. Una volta scaduta l'esclusività, ai *competitor* viene conferita una prerogativa prima inesistente – ossia la possibilità di ottenere l'AIC senza condurre le sperimentazioni complete, ma facendo affidamento sulle risultanze allegate dall'*originator* per il medicinale originale – e che consente di realizzare un significativo risparmio di spesa.

Questa ricostruzione si basa su due premesse: (i) in assenza di *data exclusivity* gli ordinamenti non consentirebbero mai l'approvazione semplificata (con la sola dimostrazione della bioequivalenza) dei generici; (ii) si può ritenere verosimile la possibilità per le aziende concorrenti di condurre integralmente le sperimentazioni per immettere in commercio un farmaco equivalente.

Per quanto concerne il primo presupposto, in base all'orientamento in esame si ritiene che la *data exclusivity* costituisca un tetto a quella che altrimenti

³⁶⁹ L'orientamento qui in esame è stato elaborato da E. LIETZAN, op.cit.

sarebbe un'esclusiva illimitata sui dati generati dall'*originator*. L'industria farmaceutica ha fatto ricorso a questo argomento per giustificare la necessità dell'istituto, sottolineando che in sua assenza per i generici non si aprirebbe mai la possibilità di ottenere l'autorizzazione senza la conduzione delle sperimentazioni integrali³⁷⁰. L'affermazione viene corroborata dall'osservazione che nell'ordinamento statunitense, prima del 1984, la situazione era esattamente questa e proprio il malcontento dei genericisti aveva contribuito all'approvazione della soluzione di compromesso contenuta nell'*Hatch-Waxman Act*. Nel periodo antecedente a questa riforma le aziende farmaceutiche consideravano i dati clinici sottoposti alla FDA per l'approvazione dei medicinali come segreto commerciale, l'Agenzia dal canto suo riteneva tali informazioni confidenziali e non consentiva ad altri soggetti di farvi affidamento per l'autorizzazione di prodotti equivalenti³⁷¹. Considerare questa come l'impostazione di *default* degli ordinamenti sarebbe però fuorviante. La maggior parte dei Paesi in via di sviluppo tradizionalmente non prevede la *data exclusivity*, ma permette la *reliance* sui dati clinici prodotti dal *first applicant*³⁷². Questa impostazione è tuttora adottata per esempio dall'India, dove i nuovi medicinali sono protetti solamente tramite i brevetti e vi è al contempo la possibilità di ottenere l'approvazione dei generici con un percorso abbreviato. Si può concludere che, in assenza di un periodo di protezione dei dati, gli ordinamenti potrebbero comunque ritenere le informazioni allegare nella domanda di autorizzazione del farmaco come beni di dominio pubblico. In questo senso, la sottoposizione dei risultati delle sperimentazioni all'autorità farmaceutica comporterebbe per l'azienda *originator* la perdita della prerogativa di controllare la loro divulgazione e la possibilità per i *competitor* di farvi affidamento³⁷³.

La seconda premessa su cui si basa la posizione dottrinale che vede nella *data exclusivity* un necessario strumento di parificazione degli attori del mercato è l'idea che l'assenza di un percorso abbreviato per l'approvazione dei generici costituisca il *level playing field*. Durante il periodo di esclusività le aziende fronteggiano la medesima barriera regolatoria per l'ingresso nel mercato: devono produrre un dossier di sperimentazioni integrale per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto, sia esso un nuovo farmaco o la versione generica di uno già approvato. A sostegno dell'argomento secondo cui in pendenza del periodo di *data exclusivity* le aziende sono poste su piano di parità, vengono rilevati alcuni casi in cui per l'approvazione dei generici si è preferito seguire la via ordinaria di autorizzazione con la realizzazione degli studi clinici completi senza attendere la scadenza dell'esclusiva in capo all'*originator* (gli esempi sono quelli di *laluronoglucosaminidasi*, *levotiroxina*, *somatropina ricombinante*, *noretisterone* approvati dalla FDA statunitense³⁷⁴). Si deve però osservare che si tratta di casi del tutto marginali che non costituiscono assolutamente la regola, ma l'eccezione, spesso frutto di "*idiosyncratic situations*" come evidenziano gli stessi sostenitori di questa posizione.

³⁷⁰ V. JUNOD, op.cit.

³⁷¹ B.K. BAKER, *Ending drug registration apartheid: Taming data exclusivity and patent/registration linkage*, in *American Journal of Law & Medicine*, vol. 34, n. 2-3, 2008, pp. 303-44.

³⁷² *Ibid.*

³⁷³ V. JUNOD, op.cit.

³⁷⁴ E. LIETZAN, op.cit.

Come evidenzia altra parte della dottrina³⁷⁵, per i produttori di generici il rapporto costo/beneficio rende l'opzione di ripetere tutti gli studi clinici assolutamente irrealistica. Il motivo dietro a questa considerazione non è costituito esclusivamente dalla maggiore convenienza economica che rappresenta nel sistema attuale la possibilità di sottoporre un'autorizzazione semplificata che si apre al termine del periodo di *data exclusivity*. Si deve infatti considerare che i genericisti in ogni caso non hanno la possibilità di commercializzare il farmaco equivalente in presenza di brevetti dell'azienda inventrice e soprattutto che in assenza di brevetti propri, anche una volta lanciato il prodotto sul mercato, essi non dispongono di mezzi sufficienti per recuperare i costi sostenuti per le sperimentazioni. A ciò si devono aggiungere le implicazioni etiche che derivano dalla reiterazione degli studi su animali e su umani che un simile approccio richiederebbe. In altre parole, la *reliance* sui risultati delle sperimentazioni condotte dal *first applicant* appare indispensabile: la previsione per i generici di un sistema di autorizzazione abbreviato che richieda la sola dimostrazione della bioequivalenza rispetto al prodotto già approvato è inevitabile.

Per questi motivi, la *data exclusivity* deve essere intesa come un periodo di privativa concesso all'inventore di un nuovo farmaco in ottica premiale, che consente di ritardare di alcuni anni la concorrenza delle versioni generiche, indipendentemente dallo status del brevetto. Deve dunque essere rigettata quella posizione³⁷⁶ che vede nell'istituto in esame un meccanismo per garantire la parità tra gli attori del mercato, prima che alle imprese concorrenti sia concessa la prerogativa di ottenere l'autorizzazione dei generici sulla base dei *trial* condotti e finanziati dal *first applicant*.

Anche con questa precisazione, tuttavia, rimane il dubbio circa la natura di diritto di proprietà intellettuale della *data exclusivity*. Alcuni autori hanno definito queste forme di protezione come "*registration-related rights*"³⁷⁷; altri li riconducono alla categoria delle misure alternative volte alla protezione degli investimenti, da tenere distinte dai diritti esclusivi che invece mirano a stimolare il progresso tecnologico³⁷⁸. Certo, nel campo della IP intesa in senso ampio non mancano altri esempi di meccanismi la cui natura è particolarmente discussa, si pensi al caso del segreto commerciale su cui si registrano posizioni divergenti³⁷⁹. Alcuni autori riconducono l'istituto in esame proprio al *trade secret*³⁸⁰ (come sembra suggerire anche l'impostazione seguita in ambito TRIPS), mentre altri li

³⁷⁵ J.H. REICHMAN, op.cit.

³⁷⁶ E. LIETZAN, op.cit.

³⁷⁷ B.K. BAKER, op.cit.

³⁷⁸ J.H. REICHMAN, op.cit.

³⁷⁹ A titolo esemplificativo si vedano WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION – WIPO, *Trade secrets*, <www.wipo.int/tradesecrets/en/> secondo cui «*trade secrets are intellectual property (IP) rights on confidential information*» e COMMISSIONE EUROPEA, *FAQ: Protection against the Unlawful Acquisition of Undisclosed Know-How and Business Information (Trade Secrets)*, <single-market-economy.ec.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/trade-secrets/faq-protection-against-unlawful-acquisition-undisclosed-know-how-and-business-information-trade_en>: «*Are trade secrets an intellectual property right? No. The holder of a trade secret does not have an exclusive right over its creation*».

³⁸⁰ Cfr. J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, op.cit.

identificano quali “*pharmaceutical pseudo-patents*”³⁸¹. Secondo parte della dottrina, peraltro, le varie forme di *data exclusivity* spesso garantiscono una protezione ancora più forte di quella concessa al titolare del brevetto, risultando così improprio l'accostamento dei due istituti³⁸².

1.3. *Clinical trial data*: un caso studio

Per comprendere pienamente la difficoltà di individuare nei risultati delle sperimentazioni cliniche l'oggetto di un autonomo diritto di proprietà intellettuale può essere utile un esempio pratico che illustri in che cosa consistano materialmente questi dati. Un confronto con il contenuto dei brevetti mette in luce l'assenza di autosufficienza dei *clinical trial data*: al di fuori del processo di approvazione dei medicinali, o delle ulteriori ricerche condotte da specialisti del settore farmaceutiche, queste informazioni non rappresentano un bene la cui riproduzione possa garantire di per sé un vantaggio economico a terzi. Questa osservazione sembra confermare l'idea che la *reliance* dei terzi, che viene ritardata dalla *data exclusivity*, non costituisce un uso diretto o indiretto dei dati clinici tutelati: l'istituto in esame non sembra proteggere i dati in sé, come ritengono taluni autori, ma pare piuttosto conferire una posizione di monopolio al titolare dell'autorizzazione del farmaco originale.

Il prodotto scelto per l'indagine sull'entità dei *clinical trial data* è un medicinale biologico basato sull'anticorpo monoclonale *secukinumab*, approvato per la commercializzazione per la prima volta nel 2015, ma oggetto di una recente autorizzazione per un uso terapeutico ulteriore³⁸³. Il farmaco in questione è il Cosentyx, prodotto dalla multinazionale svizzera Novartis AG, le cui indicazioni sono elencate sul sito dell'EMA che ne ha approvato l'uso:

- *moderate to severe plaque psoriasis (a disease causing red, scaly patches on the skin) in adults and children above 6 years old who need treatment with a systemic medicine (a medicine given by mouth or by injection);*
- *psoriatic arthritis (inflammation of the joints associated with psoriasis) in adults when disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) do not work well enough;*
- *axial spondyloarthritis (inflammation of the spine causing back pain) in adults, including ankylosing spondylitis when X-ray shows the disease, and non-radiographic axial spondyloarthritis when there are clear signs of inflammation but X-ray does not show disease. It is used when conventional treatments do not work well enough;*
- *two types of juvenile idiopathic arthritis (a form of arthritis in children), enthesitis-related arthritis (ERA) and juvenile psoriatic arthritis (JPsA), in patients from 6 years of age when conventional therapy does not work well enough or is not*

³⁸¹ R. EISENBERG, *The role of the FDA in innovation policy*, in *Michigan Telecommunications and Technology Law Review*, vol. 13, n. 2, 2007.

³⁸² J.R. THOMAS, *op.cit.*

³⁸³ NOVARTIS, *Novartis receives two landmark European approvals for Cosentyx to treat patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*, 23 novembre 2015, <www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-two-landmark-european-approvals-cosentyx-treat-patients-ankylosing-spondylitis-and-psoriatic-arthritis>; NOVARTIS, *Novartis receives European approval for Cosentyx® as first and only IL-17A inhibitor for hidradenitis suppurativa*, 1 giugno 2023, <www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-european-approval-cosentyx-first-and-only-il-17a-inhibitor-hidradenitis-suppurativa>.

tolerated. Cosentyx can be used on its own or in combination with methotrexate (a DMARD medicine);

- hidradenitis suppurativa (acne inversa), a long-term skin disease that causes lumps, abscesses (collections of pus) and scarring on the skin, in adults. It is used to treat moderate-to-severe, active disease when conventional systemic treatments do not work well enough³⁸⁴.

In attesa della pubblicazione dei primi risultati nel nuovo portale europeo *Clinical Trials Information System* divenuto operativo di recente, i dati che verranno presentati sono stati ricavati dal suo predecessore, ossia il *European Union Clinical Trials Register*. Da una ricerca su tale *database* emergono numerosi studi aventi ad oggetto il farmaco in esame pubblicati da Novartis. A titolo esemplificativo verranno mostrati alcuni estratti della ricerca intitolata *A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM)*³⁸⁵, condotta dall'azienda dal 2016 al 2019 su 211 soggetti in Germania (Fig. 5-8).

Reporting group values	Secukinumab - delayed NSAID tapering	Secukinumab - early NSAID tapering	Placebo	Total
Number of subjects	71	70	70	211
Age categorial				
Units: Subjects				
In utero	0	0	0	0
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	0	0
Newborns (0-27 days)	0	0	0	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	0	0
Children (2-11 years)	0	0	0	0
Adolescents (12-17 years)	0	0	0	0
Adults (18-64 years)	64	68	65	197
From 65-84 years	7	2	5	14
85 years and over	0	0	0	0
Age Continuous				
Units: Years				
arithmetic mean (standard deviation)	46.2 (13.36)	44.1 (11.02)	45.4 (12.55)	-
Sex: Female, Male				
Units: Participants				
Female	30	28	31	89
Male	41	42	39	122
Race/Ethnicity, Customized				
Units: Subjects				
Caucasian	69	67	68	204
Black	1	0	0	1
Asian	0	2	1	3
Other	1	1	1	3

Figura 5: Estratto dei risultati di uno studio clinico. Fonte: EU Clinical Trials Register.

³⁸⁴ AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Cosentyx*, 30 agosto 2023, <www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>.

³⁸⁵ NOVARTIS, *A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM)*, EU Clinical Trials Register, 2015-004575-74, 2 ottobre 2020, <www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004575-74/results#trialInformationSection>.

Secondary: Proportion of patients who achieved ASAS20 response in each secukinumab group (delayed NSAID tapering and early NSAID tapering) compared with the placebo group Top of page			
End point title	Proportion of patients who achieved ASAS20 response in each secukinumab group (delayed NSAID tapering and early NSAID tapering) compared with the placebo group		
End point description	ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria) 20 response is defined as an improvement from baseline of $\geq 20\%$ and ≥ 1 unit on a scale of 0-10 in at least three of the four ASAS main domains and no worsening of $\geq 20\%$ and ≥ 1 unit on a scale of 0-10 in the remaining domain. The four main ASAS domains are: Patient's global assessment of disease activity, back pain, function represented by ability to perform specific tasks (from Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]) and inflammation represented by mean duration and severity of morning stiffness. Non-responder imputation was applied for missing data.		
End point type	Secondary		
End point timeframe	Baseline, Week 12, Week 16		
End point values	Secukinumab - delayed NSAID tapering	Secukinumab - early NSAID tapering	Placebo
Number of subjects analysed	71	70	70
Units: Percentage of Participants			
number (not applicable)			
Week 12	52.1	50.0	44.3
Week 16	56.3	50.0	41.4

Figura 6: Estratto dei risultati di uno studio clinico. Fonte: EU Clinical Trials Register.

Statistical analysis title	ASAS20 response - Week 12
Comparison groups	Secukinumab - delayed NSAID tapering v Placebo
Number of subjects included in analysis	141
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	superiority
P-value	= 0.401
Method	Regression, Logistic
Parameter type	Odds ratio (OR)
Point estimate	1.33
Confidence interval	
level	95%
sides	2-sided
lower limit	0.68
upper limit	2.6

Figura 7: Estratto dei risultati di uno studio clinico. Fonte: EU Clinical Trials Register.

Serious adverse events	Secukinumab - delayed NSAID tapering - Treatment Period 1	Secukinumab - early NSAID tapering - Treatment Period 1	Placebo - Treatment Period 1	Secukinumab - delayed NSAID tapering - Treatment Period 2	Secukinumab - early NSAID tapering - Treatment Period 2	Placebo - Treatment Period 2
Total subjects affected by serious adverse events						
subjects affected / exposed	4 / 71 (5.63%)	3 / 70 (4.29%)	1 / 70 (1.43%)	1 / 71 (1.41%)	0 / 70 (0.00%)	1 / 70 (1.43%)
number of deaths (all causes)	0	0	0	0	0	0
number of deaths resulting from adverse events	0	0	0	0	0	0
Eye disorders						
Iridocyclitis						
subjects affected / exposed	0 / 71 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 71 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	1 / 70 (1.43%)
occurrences causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Gastrointestinal disorders						
Abdominal hernia						
subjects affected / exposed	0 / 71 (0.00%)	1 / 70 (1.43%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 71 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)
occurrences causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Abdominal pain						
subjects affected / exposed	0 / 71 (0.00%)	1 / 70 (1.43%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 71 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)
occurrences causally related to treatment / all	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Colitis						
subjects affected / exposed	1 / 71 (1.41%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 71 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)	0 / 70 (0.00%)
occurrences causally related to treatment / all	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Figura 8: Estratto dei risultati di uno studio clinico. Fonte: EU Clinical Trials Register.

Dalla lettura di questi estratti (Fig. 5-8) emerge che per un osservatore non specialistico i risultati di uno studio clinico appaiono come una serie di numeri e

parole senza alcun significato facilmente comprensibile. Certamente, un farmacologo o un qualsiasi altro esperto del settore potrebbe essere in grado di ricavare valide informazioni dall'analisi di un simile documento. Si deve tenere in considerazione, però, che la funzione principale dei dati clinici è quella di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del farmaco, specie nel contesto della valutazione condotta dall'autorità farmaceutica ai fini della concessione dell'AIC. Se ne può ipotizzare anche un utilizzo in sede di *peer review* o di sviluppo di ulteriori ricerche da parte di scienziati altamente specializzati (per la riproducibilità), ma l'aspetto che qui rileva è che tali dati da soli non forniscono le conoscenze necessarie per poter realizzare una copia del farmaco di Novartis.

A tale proposito può risultare utile un confronto con i titoli brevettuali riferiti al *secukinumab* di cui è titolare la stessa azienda farmaceutica. La differenza tra i dati clinici pubblicati nel registro europeo e le informazioni ricavabili dal portale di ricerca dello European Patent Office (EPO) è chiara al primo sguardo. Il brevetto consente ad un lettore tecnico di comprendere a fondo i meccanismi di sintesi e manifattura di un prodotto farmaceutico, la sua composizione e il suo funzionamento biochimico. Le informazioni contenute in un simile documento consentono agli altri attori del mercato l'imitazione del prodotto o del procedimento descritto. Peraltro, il *trade-off* tra la concessione di un temporaneo monopolio e la divulgazione dell'invenzione è alla base del meccanismo brevettuale.

In base alle informazioni disponibili sul portale dell'EPO, Novartis è titolare di una famiglia di brevetti aventi ad oggetto il principio attivo *secukinumab* composta da 57 titoli, generalmente concernenti metodi terapeutici. Per un confronto con i dati clinici è stato selezionato il titolo *Pharmaceutical compositions comprising secukinumab* (EP3912640A1)³⁸⁶, depositato nel 2011 e pubblicato del 2021, il cui oggetto è ricavabile dalla descrizione del *technical field*:

[0002] The disclosure relates to novel methods for treating rheumatoid arthritis, which employ a therapeutically effective amount of an IL-17 binding molecule, e.g., an IL-17 antibody, such as the AIN457 antibody (which is also known as "secukinumab").

La parte del brevetto dedicata alla descrizione è composta da 309 paragrafi che illustrano dettagliatamente l'invenzione conseguita da Novartis:

SUMMARY OF THE DISCLOSURE

[0007] Secukinumab, a new biological in clinical development for RA, is a high-affinity fully human monoclonal anti-human antibody that inhibits Interleukin-17A activity. In an RA proof-of-concept (PoC) study, patients with active RA who were on a stable dose of MTX were dosed in rising single and then 2 doses (21 days apart) with secukinumab at 1mg/kg, 3mg/kg and 10mg/kg intravenously. Hueber et al. (2010) Sci. Transl. Med. 2(52):52-72 . Treatment with secukinumab resulted in rapid improvement of the clinical manifestations of RA in many patients compared to placebo. These data provide evidence that neutralization of IL-17A is likely to be efficacious in RA patients with active RA. However, since patient response to biological treatment is variable and it is desirable to avoid providing

³⁸⁶ NOVARTIS, *Pharmaceutical compositions comprising secukinumab*, EP3912640A1, depositato 4 novembre 2011, pubblicato 24 novembre 2021, <worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044906168/publication/EP3912640A1?q=pn%3DEP3912640A1>

drug to patients who will be resistant thereto, we have sought methods of treating RA that first identify those patients most likely to respond favorably to antagonism of IL-17. We have identified an RA subgroup having patients that display an improved likelihood of responding to IL-17 antagonism, whom we have named "high risk RA patients".

[0008] Thus, it is one object of the disclosure to provide methods of identifying and treating "high risk RA patients" using a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof).

[0009] It is another object of the disclosure to provide methods of determining the likelihood that an RA patient will respond to treatment with an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof), by determining whether that patient is a high risk RA patient.

[0010] It is another object of the disclosure to provide methods of treating an inflammatory arthritis, e.g., AS, RA and PsA, using a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof), by delivering such IL-17 antagonist as part of a therapeutic regimen, e.g., during an induction regimen and a maintenance regimen.

[0011] Accordingly, disclosed herein are methods of treating rheumatoid arthritis (RA), comprising administering a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist to a high risk RA patient.

[0012] Disclosed herein are also methods of treating rheumatoid arthritis (RA), comprising: a) selecting a patient for treatment on the basis of the patient being a high risk RA patient; and b) administering a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist to the patient.[...]

Di seguito si riporta il contenuto della sezione dedicata alle rivendicazioni:

1. A lyophilisate comprising secukinumab, sucrose, polysorbate 80, and a histidine buffer.
2. The lyophilisate of claim 1, wherein: (a) said lyophilisate does not further comprise a stabilizing agent; or (b) said lyophilisate does not further comprise mannitol, glycine and/or arginine.
3. The lyophilisate of claim 1 or claim 2, wherein the lyophilisate consists of secukinumab, sucrose, polysorbate 80, and a histidine buffer.
4. The lyophilisate of any one of claims 1-3, wherein the secukinumab is present in an amount of 150 mg.
5. The lyophilisate of any one of claims 1-3, which upon reconstitution with 1.0 mL of water for injection comprises or consists of 75 mg/mL-150 mg/mL secukinumab, 175 mM-300 mM sucrose, 0.01%-0.1% polysorbate 80, 5 mM-50 mM histidine buffer, and water for injection.
6. The lyophilisate of any one of claims 1-5, which upon reconstitution with 1.0 mL of water for injection comprises or consists of 150 mg/mL secukinumab, 270 mM sucrose, 0.06% polysorbate 80, 30 mM histidine buffer pH 5.8, and water for injection.
7. A liquid pharmaceutical composition comprising secukinumab, sucrose, polysorbate 80, and a histidine buffer.
8. The liquid pharmaceutical composition of claim 7, wherein: (a) said liquid pharmaceutical composition does not further comprise a stabilizing agent; or (b)

said liquid pharmaceutical composition does not further comprise mannitol, glycine and/or arginine.

9. The liquid pharmaceutical composition of claim 7 or claim 8, wherein the liquid pharmaceutical composition consists of secukinumab, sucrose, polysorbate 80, a histidine buffer, and water for injection.

10. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-9, wherein the secukinumab is present at a concentration of 150 mg/mL.

11. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-9, wherein the liquid pharmaceutical composition comprises or consists of 75 mg/mL-150 mg/mL secukinumab, 175 mM-300 mM sucrose, 0.01%-0.1 % polysorbate 80, 5 mM-50 mM histidine buffer, and water for injection.

12. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-11, wherein the liquid pharmaceutical composition comprises or consists of 150 mg/mL secukinumab, 270 mM sucrose, 0.06% polysorbate 80, 30 mM histidine buffer pH 5.8, and water for injection.

13. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-12, wherein said composition is suitable for subcutaneous administration.

14. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-13, for use in therapy, wherein said composition is to be administered subcutaneously.

15. The liquid pharmaceutical composition of any one of claims 7-13, for use in treating an inflammatory arthritides.

16. The liquid pharmaceutical composition for use of claim 15, wherein said composition is to be administered subcutaneously.

17. A process for preparing a lyophilisate, wherein the process comprises the steps of:

(i) preparing an aqueous solution comprising secukinumab, sucrose, polysorbate 80, and a histidine buffer; and

(ii) lyophilising the aqueous solution.

18. The process of claim 17, wherein the lyophilisate is a lyophilisate according to any one of claims 1-6.

Il grado di dettaglio delle descrizioni contenute all'interno del titolo brevettuale citato consente la riproduzione di quanto illustrato da parte di un qualsiasi operatore del mercato dotato delle necessarie conoscenze tecniche. Nel caso del brevetto, dunque, a fronte di una integrale pubblicazione dell'invenzione, che ne consente potenzialmente l'imitazione, l'ordinamento riconosce al titolare un periodo di monopolio sul prodotto o sul procedimento registrato. Nel caso della *data exclusivity*, invece, la realizzazione (e l'eventuale pubblicazione) di studi preclinici e clinici in grado di dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un nuovo prodotto farmaceutico conferisce al soggetto la possibilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, dalla quale deriva automaticamente la concessione di un periodo di esclusiva in cui la commercializzazione di copie del medicinale viene impedita, o quantomeno fortemente ostacolata. Con riferimento ai risultati degli studi preclinici e clinici è difficile individuare quel nesso, che appare evidente per i brevetti, tra l'oggetto del diritto di proprietà intellettuale e il contenuto dell'esclusiva.

2. Raison d'être

Le ragioni che vengono individuate per giustificare l'esistenza dell'istituto della *data exclusivity* sono diverse, a dimostrazione – ancora una volta – della

difficile collocazione sistematica di questo istituto. Nella ricerca della *ratio* la dottrina sembra concentrarsi in particolare su tre aspetti, riconoscendo nella *data exclusivity*: (i) un incentivo alla conduzione delle sperimentazioni cliniche; (ii) un incentivo all'innovazione; (iii) un meccanismo di recupero degli investimenti.

Si deve tenere in considerazione che ognuna di queste ricostruzioni non è esente da critiche e che, unitamente alle conseguenze negative che questo strumento cagiona sull'accesso ai medicinali, solleva dubbi circa l'utilità di questo strumento e considerazioni sulla necessità di un suo ripensamento. Se intesa come proprietà intellettuale, la *data exclusivity* richiede un'analisi circa la sua capacità di tutelare le invenzioni e creazioni, promuovendo al contempo il progresso tecnologico. In quest'ottica di bilanciamento, l'istituto viene spesso visto come un meccanismo di protezione volto a colmare le lacune che il sistema brevettuale manifesta nel settore farmaceutico. Sullo sfondo rimane un generale dubbio circa la capacità degli IPR di stimolare l'innovazione, le evidenze in questo senso sono spesso sfavorevoli, specie considerando i Paesi in via di sviluppo.

Se si considera la *data exclusivity* come un istituto estraneo alla proprietà intellettuale, come un mero meccanismo di recupero dell'investimento nella ricerca e nello sviluppo farmaceutico, resta da capire se i benefici da esso apportati superino il pregiudizio arrecato agli interessi fondamentali della salute e della ricerca scientifica e se vi siano o meno casi di concorrenza sleale di cui tenere conto.

2.1. Argomento dell'incentivo alla conduzione delle sperimentazioni

Un primo argomento rilevato dalla dottrina per giustificare la *data exclusivity* è rappresentato dall'incentivo che questo istituto costituisce per la conduzione di sperimentazioni affidabili e complete.

Come si è evidenziato, le aziende farmaceutiche spesso ricorrono alla brevettazione delle sostanze o dei processi che andranno a formare il farmaco sin dalle prime fasi del percorso di ricerca e sviluppo, intendendo in tal modo evitare di essere anticipati dai *competitor* o di non riuscire a dimostrare i requisiti necessari ai fini dell'ottenimento del titolo (specialmente quelli della novità e dell'attività inventiva). Considerando che la durata del brevetto è di 20 anni (cui può essere aggiunta l'estensione quinquennale prevista con il certificato di protezione complementare), per poter beneficiare del più lungo periodo di privativa possibile, in assenza di *data exclusivity* le aziende potrebbero essere portate a concludere in modo affrettato le fasi degli studi preclinici e clinici, senza prestare la necessaria attenzione affinché il prodotto finale possa con certezza considerarsi sicuro ed efficace. Secondo alcuni autori, la *data exclusivity*, assicurando un periodo di esclusiva di mercato indipendente dallo status e dall'esistenza di brevetti, costituisce un importante stimolo affinché le aziende dedichino tutto il tempo necessario per uno sviluppo sicuro e prudente dei prodotti farmaceutici, con sperimentazioni più numerose e di migliore qualità³⁸⁷.

A queste osservazioni si replica sottolineando che in assenza della *data exclusivity* le aziende non smetterebbero di effettuare gli studi richiesti per la commercializzazione dei medicinali: dal momento che i produttori non hanno altra

³⁸⁷ J.H. REICHMAN, op.cit. che cita in questo senso R. EISENBERG, op.cit.

scelta se non presentare alle autorità farmaceutiche competenti dossier completi che dimostrino la sicurezza e l'efficacia del prodotto, non è necessario un incentivo per la conduzione dei *trial*³⁸⁸.

Con riferimento alle sperimentazioni viene sollevato anche un ulteriore argomento a sostegno della *data exclusivity*, individuato nella necessità di proteggere la posizione giuridica di titolarità sui risultati dei *trial* in capo all'ente che li ha promossi. Dal momento che è l'azienda a finanziare e a condurre gli studi, si ritiene che essa possa vantare su di essi una sorta di diritto di proprietà, tanto che si discorre a tale proposito di "*proprietary test data*".

La dottrina³⁸⁹ replica a questa posizione sottolineando che la *data exclusivity* impedisce la sola *reliance* sui dati clinici altrui, ossia limita la possibilità di fare affidamento sulle conoscenze circa la sicurezza e l'efficacia di una sostanza che derivano dalle sperimentazioni condotte da un altro soggetto. Il sapere (*knowledge*) in quanto tale difficilmente può costituire oggetto di titolarità – a differenza di quanto accade per la forma con cui tale sapere trova espressione – e deve pertanto essere considerato per sua natura un bene pubblico. In tal senso, una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale, la collettività acquisisce inevitabilmente la conoscenza circa la sua efficacia e sicurezza. Dunque, l'approvazione di un generico sulla base della dimostrazione della bioequivalenza con il farmaco di riferimento non costituisce una violazione delle prerogative di titolarità sui dati clinici prodotti per la domanda di AIC di quest'ultimo, dal momento che tali dati non vengono materialmente utilizzati, ma viene utilizzata la mera conoscenza circa la sicurezza e la sua efficacia del prodotto.

In ogni caso, anche se si considerasse esistente una posizione di legittima titolarità sui risultati dei *trial* in capo all'azienda promotrice, questo non giustificerebbe la necessità di un diritto esclusivo inalienabile sul prodotto farmaceutico, quale è la *data exclusivity*: «*having a property right does not imply an exclusive user right*»³⁹⁰, specialmente quando vi sono altri interessi pubblici in gioco. Se per i brevetti queste istanze della collettività sono state riconosciute con la previsione di regimi derogatori, quali la possibilità di concedere licenze obbligatorie in situazioni di emergenza sanitaria, per la *data exclusivity* non sono attualmente stabilite eccezioni a tutela dell'interesse pubblico (vedi *infra* par. 2.3.1).

Considerando inoltre la tendenza degli ordinamenti di richiedere la pubblicazione dei risultati delle sperimentazioni (si veda il Regolamento (UE) n. 536/2014 in Unione europea), risulta ancora più difficile sostenere l'esistenza di una posizione di titolarità sui dati in quanto tali. Il segreto commerciale così come stabilito dall'articolo 39(2) TRIPS, il cui testo è ripreso anche dalle fonti nazionali e comunitarie, garantisce la facoltà al detentore delle informazioni sottoposte al suo legittimo controllo di vietare che siano divulgate oppure acquisite o utilizzate da parte di terzi in un modo contrario a leali pratiche commerciali. A tale proposito, però, si richiede: che le informazioni siano segrete, nel senso che non siano generalmente note o facilmente accessibili a persone che normalmente si

³⁸⁸ V. JUNOD, *op.cit.*

³⁸⁹ G. CHAKRABARTI, *Need of data exclusivity: Impact on access to medicine*, in *Journal of Intellectual Property Rights*, vol. 19, n. 5, 2014, pp- 325–36.

³⁹⁰ *Ibid.*

occupano del tipo di informazioni in questione; che abbiano valore commerciale in quanto segrete; e che siano state sottoposte a misure adeguate nel caso in questione intesa a mantenerle segrete. Se la presentazione dei risultati dei *trial* all'autorità farmaceutica ai fini dell'ottenimento dell'AIC non è da considerare come una divulgazione, lo stesso non può dirsi con riferimento all'obbligatoria pubblicazione sul portale *Clinical Trial Information System* o ad altre pratiche analoghe.

In ultima analisi, dunque, né i risultati delle sperimentazioni sono da considerare oggetto di un diritto esclusivo, né si può considerare che le aziende concorrenti utilizzino tali dati nella domanda di autorizzazione per il loro farmaco generico.

2.2. Argomento dell'incentivo all'innovazione

Una degli argomenti a sostegno dell'esistenza della *data exclusivity* che suscita maggiori controversie è quello che rileva in questo istituto, al pari di quanto accade per gli altri diritti di proprietà intellettuale, un fondamentale incentivo per l'innovazione e il progresso scientifico.

Lo sviluppo di nuovi medicinali, specialmente di quelli in grado di colmare esigenze terapeutiche insoddisfatte, risulta fondamentale ai fini della tutela della salute umana. Nel report sulla concorrenza nell'industria del farmaco del 2019³⁹¹, la Commissione europea ha evidenziato che «l'innovazione è di fondamentale importanza nel settore farmaceutico»: la R&S consente di «aprire la strada a nuovi farmaci per patologie precedentemente non trattate o a farmaci che possono trattare determinate malattie in modo più efficace e/o con meno effetti collaterali», può portare alla scoperta di nuovi utilizzi per medicinali esistenti e può «anche ridurre i costi dei trattamenti, ad esempio, attraverso lo sviluppo di processi produttivi che consentono di produrre a livello commerciale medicinali più economici».

Lo strumento principale con cui gli ordinamenti mirano a favorire il progresso farmaceutico è tradizionalmente individuato nella proprietà intellettuale, quale insieme di meccanismi che consentono all'inventore di un nuovo medicinale di godere di un periodo di monopolio che gli permette di recuperare l'ingente investimento realizzato per lo sviluppo del prodotto e di trarre un opportuno profitto. I sostenitori della proprietà intellettuale ritengono che in assenza di questi strumenti, nessun attore del mercato avrebbe uno stimolo sufficiente ad avventurarsi nel costoso percorso di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci. La *data exclusivity*, che consiste in un periodo di protezione dalle autorizzazioni delle versioni generiche del farmaco tutelato, viene letta da alcuni come un meccanismo che, al pari del brevetto, mira fundamentalmente a

³⁹¹ COMMISSIONE EUROPEA, *Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017): Le autorità europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti*, COM(2019) 17 final, 28 gennaio 2019.

garantire un congruo incentivo per l'industria farmaceutica affinché essa dedichi continuamente risorse alla scoperta di nuove cure³⁹².

Sorge però l'interrogativo se, in presenza di altri istituti con questa stessa finalità (il riferimento è in particolare ai brevetti) sia opportuna la previsione normativa di questo ulteriore strato di tutela della privativa accordata agli inventori di nuovi medicinali. Ci si deve anzitutto chiedere che cosa abbia spinto i legislatori di alcuni ordinamenti a ritenere insufficiente l'asserito incentivo generato dallo strumento del brevetto.

2.2.1. Alternativa o supplemento della tutela brevettuale

Diverse sono le ricostruzioni che identificano nella *data exclusivity* uno strumento ideato per far fronte alle lacune del sistema brevettuale secondo una logica di «*supplementary incentive*»³⁹³.

Questa impostazione emerge in particolare se si analizzano le ragioni che hanno spinto a metà degli anni Ottanta il legislatore europeo e quello statunitense ad introdurre questo istituto. Sussistevano all'epoca, soprattutto negli Stati Uniti, forti dubbi circa la possibilità di brevettare i prodotti di natura biologica e le nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già noti. In Europa vi era altresì la questione di quegli ordinamenti della Comunità che non avevano ancora introdotto la tutela brevettuale per i farmaci (come Spagna e Portogallo). A ciò si aggiungeva il fatto che i sempre più rigorosi standard di sicurezza ed efficacia richiesti dalle autorità farmaceutiche rendevano il periodo di ricerca e sviluppo, ma anche il tempo necessario per l'approvazione della domanda, sempre più lunghi, facendo emergere il più volte menzionato problema della riduzione effettiva della durata della privativa brevettuale a causa del ritardo nell'ingresso nel mercato del nuovo prodotto³⁹⁴.

Secondo parte della dottrina la funzione della *data exclusivity* è proprio quella di coadiuvare il sistema dei brevetti nella sua funzione di incentivo al progresso scientifico e tecnologico: «*without a data exclusivity period, there would be little incentive to invest in developing and marketing new product candidates with few remaining years of patent protection or with uncertain forms of protection*»³⁹⁵.

Questo ruolo risulterebbe evidente per quei prodotti che per un motivo o per un altro sono privi della possibilità di essere brevettati. In passato, come si è visto, tale problema sussisteva specialmente nel caso dei medicinali biologici e delle nuove indicazioni di sostanze già note, ma per entrambe le fattispecie gli ostacoli sembrano oggi superati. Tuttavia, alcuni autori evidenziano come tuttora per i prodotti di origine biologica la tutela brevettuale in realtà non sempre sia possibile

³⁹² Cfr. S. ADAMINI *et al.*, *Policy making on data exclusivity in the European Union: From industrial interests to legal realities*, in *Journal of Health Politics Policy and Law*, vol. 34, n. 6, 2009, pp. 979–1010: «*The central justification for data exclusivity is that, as with patents, the longer an innovator company enjoys protection from price competition (i.e., market exclusivity), the greater its incentive to innovate*».

³⁹³ J.H. REICHMAN, *op.cit.*

³⁹⁴ Cfr. *ibid.*

³⁹⁵ H. GRABOWSKI, *Data exclusivity for new biological entities*, Duke University Department of Economics Working Paper, 2007.

o che in alcuni casi essa abbia un'estensione troppo limitata³⁹⁶. Si possono poi verificare ipotesi in cui l'azienda non ha la titolarità di un brevetto con riferimento ad un determinato farmaco, per esempio, perché non è stata in grado di rispettare tutti i requisiti richiesti per la brevettazione: se la scoperta è stata divulgata prematuramente il rischio è di non soddisfare i criteri di novità o attività inventiva. Vi sono poi situazioni in cui una volta che il farmaco raggiunge il mercato, il brevetto è ormai già scaduto perché dalla sua scoperta è trascorso un lungo lasso di tempo: un esempio è il farmaco antitumorale *Taxol* (*taxolo*), scoperto dallo U.S. National Cancer Institute nel 1962, ma commercializzato per la prima volta solo nel 1994 da Bristol-Myers Squibb³⁹⁷. Si consideri poi la possibilità che alcuni ordinamenti non prevedano la brevettazione dei farmaci (ipotesi assai marginale in seguito all'Accordo TRIPS) o che limitino tale possibilità solo per alcuni prodotti o prevedano regimi derogatori. Questo può spiegare l'insistenza delle potenze occidentali nell'inclusione della *data exclusivity* negli accordi di libero scambio stipulati con Paesi in via di sviluppo.

Secondo la dottrina vi sono evidenze empiriche che dimostrano che medicinali anche di grande importanza possano risultare privi di un brevetto o di un significativo periodo di privativa. In particolare, dall'analisi dell'*Orange Book* americano (vedi *supra* Capitolo 2, par. 4.1.1) tra il 2011 e il 2014 è emerso che per 11 delle 105 *new chemical entity* approvate dalla FDA in questo lasso temporale risultano assenti riferimenti a brevetti oppure questi ultimi sono scaduti prima della *data exclusivity* quinquennale³⁹⁸. Lo studio però sottolinea anche che: nel *database* non vengono registrati i brevetti sui procedimenti, i quali possono costituire in taluni casi la principale forma di tutela; nel periodo in esame alcune aziende avrebbero potuto essere ancora in attesa della registrazione dei loro brevetti; per alcuni prodotti il mercato è tale da garantire un monopolio naturale senza la necessità di IPR.

A quegli autori che ritengono la *data exclusivity* uno strumento alternativo al brevetto in quei casi in cui quest'ultimo meccanismo non è disponibile viene replicato anzitutto che le principali lacune del sistema brevettuale – farmaci biologici e nuove indicazioni terapeutiche – sono state da tempo colmate³⁹⁹. In secondo luogo, si obietta che la ricerca e lo sviluppo debbano essere incentivati solo laddove il prodotto finale possa raggiungere le condizioni di brevettabilità: se un medicinale non possiede i requisiti di novità, attività inventiva, industrialità non è realmente innovativo e dunque non merita un periodo di esclusiva, che si tradurrebbe anzi in una sottrazione di risorse che potrebbero essere destinate ad altre importanti ricerche⁴⁰⁰. Non vi è ragione di premiare con un "*patent-like monopoly*" chi ha investito in un prodotto cui l'ordinamento non riconosce tale prerogativa e non vi è nulla di sleale nel concedere ai *competitor* la possibilità di sfruttare l'avviamento economico costituito da un farmaco non brevettabile⁴⁰¹.

Vero è altresì che l'esame ai fini della brevettabilità non prevede un'indagine sull'impatto innovativo del prodotto sulla salute collettiva. Il valore terapeutico di

³⁹⁶ Cfr. S. ADAMINI *et al.*, op.cit.; B.K. BAKER, op.cit.

³⁹⁷ S. ADAMINI *et al.*, op.cit.

³⁹⁸ E. LIETZAN, op.cit.

³⁹⁹ V. JUNOD, op.cit.

⁴⁰⁰ *Ibid.*

⁴⁰¹ J.H. REICHMAN, op.cit.

un farmaco non brevettabile e quindi non innovativo potrebbe comunque essere alto, per esempio perché viene introdotta un'alternativa curativa somministrabile a più pazienti o con meno effetti collaterali. Si consideri poi che i farmaci veramente innovativi potrebbero trovarsi scoperti dalla privativa brevettuale perché il titolo è stato invalidato per il verificarsi di uno dei casi di decadenza previsti dalla legge⁴⁰².

Al di fuori dell'ipotesi dei prodotti non brevettabili o comunque privi di un brevetto, la *data exclusivity* viene comunque ritenuta una necessaria misura per integrare la durata della privativa, in considerazione delle tempistiche richieste per lo sviluppo clinico dei farmaci. Il sistema incoraggia la registrazione dei brevetti non appena emerge la «*patentable utility*»⁴⁰³, per evitare di perdere i requisiti, specie di novità e attività inventiva, necessari a tale proposito. La privativa, quindi, inizia molto tempo prima che il farmaco possa essere commercializzato e questo, come più volte ripetuto, risulta in un accorciamento dell'esclusiva effettiva garantita all'inventore. Per questo motivo alcuni autori sostengono la necessità della previsione della *data exclusivity* per garantire un incentivo anche a quei medicinali che richiedono un iter di R&S più lungo, ma che non di meno possono risultare di vitale importanza. Si deve però ricordare che la stessa finalità è perseguita da un altro strumento previsto sia in UE, con il *supplementary protection certificate* (SPC), che negli Stati Uniti, con la *patent term extension* (PTE). In entrambi i casi, a certe condizioni, la durata dei brevetti concernenti i medicinali vengono prolungati di cinque anni, proprio per fare fronte alla riduzione del *effective patent life*.

Considerando l'esistenza dei brevetti di durata ventennale e dell'estensione di cinque anni oggi prevista in numerosi ordinamenti, la *data exclusivity* è realmente indispensabile per garantire un incentivo per l'innovazione farmaceutica? Alcuni autori sottolineano che, sebbene il sistema brevettuale sia un'arma fondamentale nell'arsenale dell'industria farmaceutica, spesso non costituisce una soluzione perfetta affinché venga assicurato un monopolio duraturo su scala globale⁴⁰⁴. Il ruolo dei brevetti è diventato sempre più complesso e ambiguo nello sviluppo dei medicinali⁴⁰⁵, probabilmente a causa della loro sempre più scarsa capacità di garantire un flusso di entrate stabile e prevedibile⁴⁰⁶.

Oltre al sopracitato problema del *timing*, il sistema dei brevetti viene anche criticato perché è un regime *one-size-fits-all* che sottopone alle stesse regole le invenzioni provenienti da campi assai eterogenei: dalla ricerca biofarmaceutica all'ingegneria automobilistica, dall'IT all'ingegneria aerospaziale, e così via. Le esigenze di ognuno di questi settori variano notevolmente, ma la previsione di misure specifiche per taluna di queste industrie rischierebbe di violare i principi sanciti dall'Accordo TRIPS che non sembra ammettere discriminazioni di trattamento⁴⁰⁷.

⁴⁰² Cfr. E. LIETZAN, op.cit., V. JUNOD, op.cit.

⁴⁰³ R. EISENBERG, op.cit.

⁴⁰⁴ B.K. BAKER, op.cit.

⁴⁰⁵ R. EISENBERG, op.cit.

⁴⁰⁶ J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, op.cit.

⁴⁰⁷ R. EISENBERG, op.cit.

In confronto ai brevetti, poi, la *data exclusivity* implica un minore onere amministrativo e procedurale, garantendo una privativa meno costosa da ottenere e da mantenere⁴⁰⁸. Come evidenziano alcuni autori, c'è una differenza nella prevedibilità e nella certezza della tutela fornita: «*patents provide not so much the right to exclude but the right to try to exclude*»⁴⁰⁹. Per l'*enforcement* dei brevetti si rende spesso necessario il ricorso all'autorità giurisdizionale con risultati difficili da anticipare; per quanto riguarda invece le *regulatory exclusivity*, una volta che l'autorità farmaceutica approva la domanda di autorizzazione del prodotto, viene concessa una protezione *self-enforcing* e virtualmente incontestabile dal momento che la stessa autorità si obbliga ad astenersi dall'approvazione di medicinali che violino la prerogativa dell'*originator*⁴¹⁰.

Si consideri inoltre che per assicurarsi una piena protezione, le aziende si trovano a depositare un elevato numero brevetti in ciascuno degli ordinamenti in cui desiderano ottenere la tutela, confrontandosi con tutte le divergenze linguistiche e giuridiche che questo comporta. Dal momento che ognuna di queste registrazioni implica ingenti costi di varia natura, le industrie spesso decidono di non depositare il titolo in Paesi più piccoli o con mercati minori sulla base di un'analisi costi-benefici⁴¹¹. L'incentivo fornito dal brevetto viene inoltre compromesso dalla difficoltà che le aziende riscontrano nel prevedere se un determinato investimento si possa tradurre in un valido e forte titolo⁴¹², nonché dall'incertezza generata dalla *litigation* con i *competitor* che sviluppano prodotti simili o uguali⁴¹³.

Allo stesso tempo però si deve tenere in considerazione che raramente un medicinale sia protetto da un solo brevetto, ma che spesso si arriva anche a una trentina di titoli⁴¹⁴, che si inseriscono in un fitto groviglio di IPR che certo non sembra provocare seri ostacoli alla durata del monopolio. Le aziende adottano frequentemente pratiche di *evergreening* prolungando la durata della loro esclusiva di mercato e ritardando l'ingresso dei generici. Vengono registrati brevetti, per esempio, su metaboliti (ossia i prodotti attraverso cui il farmaco è trasferito nell'organismo del paziente), prodotti intermedi utilizzati per la fabbricazione del medicinale, nuovi usi terapeutici, nuove formulazioni o dosaggi⁴¹⁵. Data l'apparente facilità con cui le aziende possono ottenere questa moltitudine di titoli brevettuali, non si vede l'utilità di incentivare la ricerca farmaceutica attraverso l'ulteriore privativa concessa con la *data exclusivity*. Né sembrano persuasive le osservazioni della dottrina che sottolineano che tutti questi brevetti in realtà sono difficilmente *enforceable* in giudizio e che anzi si rivelano un'arma a doppio taglio in quanto il loro mantenimento costituisce un'importante voce di spesa per le aziende farmaceutiche⁴¹⁶.

Alla domanda se la *data exclusivity* possa costituire una valida alternativa, o quantomeno un supplemento, alla funzione di incentivo del progresso

⁴⁰⁸ V. JUNOD, op.cit.

⁴⁰⁹ J.R. THOMAS, op.cit.

⁴¹⁰ Cfr. O.H. SHAIKH, op.cit.; J.R. THOMAS, op.cit.

⁴¹¹ B.K. BAKER, op.cit.

⁴¹² V. JUNOD, op.cit.

⁴¹³ E. LIETZAN, op.cit.

⁴¹⁴ V. JUNOD, op.cit.

⁴¹⁵ R. EISENBERG, op.cit.

⁴¹⁶ *Ibid.*

farmaceutico esercitata dai brevetti non è facile dare una risposta chiara. La certezza di ottenere un periodo di esclusiva di mercato svincolato dai requisiti richiesti per la brevettazione, non influenzato dalla durata necessaria per lo sviluppo del prodotto e ottenuto automaticamente con la sola registrazione del nuovo farmaco presso l'agenzia regolatoria competente, senza dubbio solleva le aziende farmaceutiche dal pressante onere di mettere appunto una fitta rete di brevetti. Resta però il dubbio se nel complesso questo sistema abbia una qualche influenza positiva sull'innovazione scientifica e tecnologica, o se si tratti di una convinzione frutto di decenni di incessante attività di *lobbying* dell'industria farmaceutica.

2.2.2. Critiche all'argomento dell'incentivo

Il settore farmaceutico si caratterizza per una profonda necessità di un flusso continuo di nuove medicine per patologie attualmente incurabili o per le quali non si dispone di terapie efficaci⁴¹⁷. Secondo la logica utilitarista, in assenza di una prospettiva di recupero dell'investimento nella forma di un periodo di esclusiva di mercato, nessun soggetto razionale impiegherebbe le proprie risorse per lo sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici. In quest'ottica, la *data exclusivity* completa la protezione prevista dal brevetto nell'incoraggiare le aziende a immettere sul mercato sempre più medicinali e con ritmi sempre più veloci.

L'idea che uno strumento quale la *data exclusivity* possa avere lo stesso effetto di un istituto profondamente diverso, quale è il brevetto, rappresenta un «*big leap of faith*»⁴¹⁸ dei legislatori, dal momento che poche sono le evidenze empiriche a tale proposito. Anzi sono più i segnali che suggeriscono che il modello *schumpeteriano*, secondo cui il progresso dovrebbe automaticamente aumentare se si promette un incentivo finanziario adeguato a compensare i rischi e i costi della R&S, presenti diverse fallacie. Negli ultimi decenni numerosi studi hanno mostrato come a fronte di un sistema di proprietà intellettuale sempre più indulgente nei confronti dell'industria, non si è registrato un significativo aumento dell'innovatività.

Un'analisi pubblicata del 2009⁴¹⁹, per esempio, ha rilevato che dal 1958 al 2008, a fronte di un notevole incremento delle risorse investite nella ricerca farmaceutica (circa il 13,4% ogni anno), il numero delle nuove sostanze approvate annualmente negli Stati Uniti non è mutato in maniera rilevante. Dunque, nel periodo analizzato si è registrata una complessiva diminuzione dell'efficienza del sistema di R&S. Una delle ragioni dietro a questo *trend* può essere individuata nel frequente interesse dell'industria in ricerche marginali o imitative, una tendenza favorita da strumenti come la *data exclusivity* che garantisce una protezione dell'investimento a prescindere dall'innovatività del prodotto⁴²⁰. In modo analogo, uno studio del 2002 del National Institute for Health

⁴¹⁷ E. LIETZAN, op.cit.

⁴¹⁸ J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴¹⁹ B.H. Munos, *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 8, n. 12, 2009, pp. 959–68.

⁴²⁰ O.H. SHAIKH, op.cit.

Care Management (NIHCM)⁴²¹ ha registrato che dal 1989 al 2000 quasi il 60% dei nuovi farmaci approvati negli Stati Uniti non erano in alcun modo migliori rispetto alle terapie già esistenti, a fronte di una spesa dei pazienti raddoppiata nello stesso arco temporale. Il report ha rilevato che investire in modifiche di prodotti già esistenti (le cosiddette “*me too drugs*”⁴²²) risulta per le aziende meno dispendioso in termini di risorse e di tempo rispetto a quanto necessario per lo sviluppo di un nuovo principio attivo. La *data exclusivity* sembra quindi dirottare le risorse umane e finanziarie della società verso attività da cui non emerge alcun reale beneficio per la collettività, da cui anzi derivano gravi problemi di accesso a farmaci abbordabili⁴²³.

L’idea che strumenti come la *data exclusivity* possano garantire maggiore innovazione ha certamente spinto l’Unione europea a prevedere un regime molto più favorevole alle imprese rispetto a quanto stabilito negli Stati Uniti. Nella visione del legislatore europeo, la predisposizione di un sistema che garantisca le esclusività più lunghe al mondo avrebbe dovuto creare un ambiente più favorevole per l’industria farmaceutica, nella speranza di reggere la competizione con gli americani e di non farsi superare dalle nuove realtà emergenti, come Cina e India. Eppure, dall’introduzione della *data exclusivity* nella Comunità europea nel 1986 e dal suo ulteriore rafforzamento nel 2004, l’innovatività farmaceutica non sembra essere aumentata e anzi sul piano internazionale l’UE pare costantemente scendere nei *ranking*. La dottrina ha evidenziato l’inidoneità della *data exclusivity* a contribuire a questo sforzo del legislatore comunitario in quanto la protezione da essa fornita viene concessa a qualsiasi azienda che ottenga l’AIC in Europa, indipendentemente se essa abbia sede nel territorio comunitario o in qualsiasi altro Paese del mondo (inclusi gli Stati Uniti).

In ambito UE, inoltre, la *Strategia farmaceutica per l’Europa*⁴²⁴ del 2020 (da cui è scaturito il progetto di riforma del settore dell’aprile 2023) ha messo in evidenza la necessità di ripensare le politiche di incentivo all’innovazione farmaceutica, incentrandole sul paziente, sui sistemi sanitari e tenendo conto delle norme multidisciplinari. La Commissione sottolinea che attualmente gli investimenti non si concentrano abbastanza sulle maggiori esigenze terapeutiche non soddisfatte: per esempio, il 95% delle 7000 malattie rare note non prevede alcuna opzione curativa. Si registrano inoltre grandi lacune per quanto concerne lo sviluppo di nuovi antimicrobici, trattamenti o vaccini per minacce sanitarie emergenti, trattamenti per gruppi specifici di popolazione, come le donne in gravidanza e in allattamento e gli anziani.

Nel report del 2019 sull’applicazione delle norme sulla concorrenza al settore farmaceutico⁴²⁵, la Commissione ha altresì rilevato che i partecipanti del

⁴²¹ NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE MANAGEMENT (NIHCM), *Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation: A research Report by the National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation*, 2002.

⁴²² J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, op.cit.

⁴²³ O.H. SHAIKH, op.cit.

⁴²⁴ COMMISSIONE EUROPEA, *Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Strategia farmaceutica per l’Europa*, COM(2020) 761 final, 2020.

⁴²⁵ COMMISSIONE EUROPEA, *Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017): Le autorità*

mercato assumono talora comportamenti che danneggiano gli incentivi all'innovazione previsti dall'ordinamento. Le autorità antitrust sono intervenute in diversi casi in cui le imprese hanno tentato «di vanificare l'attività di innovazione dei concorrenti o di diminuire le pressioni concorrenziali che le obbligano a investire in innovazione», per esempio, cercando di ritardare indebitamente l'ingresso sul mercato dei medicinali generici oppure con pratiche di esclusione quali «un sistema di sconti concepito per escludere i concorrenti dalle gare ospedaliere o la diffusione di informazioni fuorvianti circa la sicurezza di un medicinale quando viene utilizzato per trattare patologie non menzionate nell'autorizzazione all'immissione in commercio (uso off-label)».

Se la *data exclusivity* non sembra dare i risultati di incentivazione del progresso sperati nelle realtà ad alto reddito come gli Stati Uniti e l'Unione europea, la situazione risulta ancora più problematica se si considerano i Paesi in via di sviluppo che sulla spinta delle potenze occidentali sono stati costretti all'adozione di simili regimi. In primo luogo, l'argomento secondo cui l'adozione della *data exclusivity* genererebbe un vantaggio per l'industria domestica è fallace, dal momento che – come si è visto per l'UE – anche le aziende straniere beneficiano di tale protezione. Negli Stati a basso-medio reddito non sembra nemmeno registrarsi una correlazione positiva tra tutela brevettuale e innovazione, influenzando a tale proposito maggiormente fattori quali lo sviluppo dell'istruzione e le libertà economiche. La *data exclusivity* inoltre non risulta capace di favorire lo sviluppo di farmaci volti alla cura di quelle patologie che interessano particolarmente le popolazioni più povere dei Paesi in via di sviluppo. Questo regime fa riferimento a un *business model* basato su un mercato economicamente avanzato, con un sistema di assicurazioni pubbliche o private che coprono le spese sanitarie: in assenza di consumatori solvibili, l'esclusività non garantisce un incentivo sufficiente⁴²⁶.

Queste osservazioni trovano conferma negli studi che hanno analizzato l'impatto dell'introduzione di meccanismi di *data exclusivity* in Paesi a basso-medio reddito in seguito alla stipulazione di accordi di libero scambio (FTA). Un primo esempio riguarda la Giordania, il cui FTA concluso con gli Stati Uniti è entrato in vigore nel 2001, comportando l'introduzione del regime di *data exclusivity*. Uno studio Oxfam del 2007⁴²⁷ ha rilevato che la nuova esclusiva costituiva l'unica forma di protezione contro la concorrenza dei generici per il 79% delle 103 medicine autorizzate tra il 2001 e il 2006, traducendosi in un aumento della spesa sanitaria compreso tra 6,3 e 22,04 milioni di dollari. Per quanto riguarda i prezzi dei farmaci è stato rilevato che, rispetto ad un ordinamento equiparabile come l'Egitto (in cui all'epoca non era prevista la *data exclusivity*), in Giordania i prezzi dei farmaci contro il diabete e le malattie cardiache risultavano otto volte maggiori. Secondo l'analisi, inoltre, non si è registrato un significativo afflusso di investimenti stranieri, un incremento di licenze concesse

europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti, COM(2019) 17 final, 28 gennaio 2019.

⁴²⁶ L. DIEPENDAELE, et al., *Raising the barriers to access to medicines in the developing world - The relentless push for data exclusivity*, in *Developing World Bioethics*, vol. 17, n. 1, 2016, pp. 11–21.

⁴²⁷ R. MALPANI, *All costs, no benefits: How TRIPS-Plus intellectual property rules in the US-Jordan FTA affect access to medicines*, in *Oxfam Briefing Paper*, 2007.

o un effetto positivo sul trasferimento tecnologico. Molti dei nuovi prodotti autorizzati negli Stati Uniti non sono stati commercializzati in Giordania: solo nove dei 26 *best-seller* americani sono stati lanciati sul mercato giordano e solo 33 degli 82 prodotti del portfolio di Pfizer, BMS, Merck, Genzyme, Roche e Genentech⁴²⁸.

Risultati simili sono stati rilevati anche in Guatemala, parte del *Dominican Republic–Central America–United States Free Trade Agreement* (CAFTA-DR) stipulato nel 2004, e in Colombia, che ha concluso un FTA con gli Stati Uniti nel 2006. Nel primo di questi Paesi le analisi hanno registrato non solo una restrizione dell'ingresso nel mercato di farmaci equivalenti, ma anche la soppressione di generici già in commercio; i prezzi dei prodotti protetti dalla *data exclusivity*, inoltre, sono risultati da 1,6 a 800 volte più alti rispetto a quelli dei medicinali non protetti⁴²⁹. In Colombia si è rilevato un aumento della spesa farmaceutica pari a 412 milioni di dollari nei dieci anni successivi all'introduzione del regime di esclusività, con gli stessi risultati negativi registrati in Giordania per quanto riguarda l'innovazione, gli investimenti delle aziende domestiche e i prezzi dei medicinali⁴³⁰.

Oltre a mettere in evidenza le conseguenze negative determinate dall'introduzione delle *data exclusivity*, nessuno di questi studi ha rilevato un effetto positivo sull'innovazione nel campo dei medicinali in assenza del contributo di altri fattori. Allo stesso esito giunge anche un'analisi del 2013 sull'impatto dell'istituto in esame sugli investimenti farmaceutici in 45 Paesi: «*The data presented here suggest there is no relationship between whether or not a country has data exclusivity, and the amount of investment in the country by the pharmaceutical industry. On the other hand, empirical evidence in previous papers has shown that data exclusivity does drive prices higher*»⁴³¹. Le evidenze empiriche sollevano numerosi dubbi sulla tanto diffusa concezione secondo cui la migliore reazione legislativa alle inefficienze del progresso farmaceutico sia il rafforzamento dei diritti proprietari, si deve quantomeno considerare che un effetto positivo sull'innovazione possa essere conseguito anche tramite la libera concorrenza⁴³².

Considerare le *regulatory exclusivity* come un incentivo all'innovazione implica ritenere che il sistema brevettuale possieda delle lacune inerenti al solo ambito farmaceutico, un'asserzione che contrasta con il dato fattuale per cui, tra tutti i settori, proprio l'industria farmaceutica è quella che ha beneficiato maggiormente dello sfruttamento delle private brevettuali. Questa conclusione inoltre sembra dimenticare che molte delle carenze sono state già affrontate negli ultimi decenni (per esempio con l'estensione quinquennale della copertura brevettuale tramite gli SPC)⁴³³.

⁴²⁸ O.H. SHAIKH, op.cit.

⁴²⁹ E.R. SHAFFER, J.E. BRENNER, *A Trade Agreement's impact on access to generic drugs*, in *Health Affairs*, vol. 28, Supplement 1, 2009, pp. 957–68 citato da O.H. SHAIKH, op.cit.

⁴³⁰ M.E.C. GAMBA, *et al.*, *Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia*, in *Buscando Remedio*, vol. 2, IFARMA, 2012 citato da O.H. SHAIKH, op.cit.

⁴³¹ M. PALMEDO, *Do pharmaceutical firms invest more heavily in countries with data exclusivity?*, in *Currents International Trade Law Journal*, vol. Summer 2013, 2013.

⁴³² J.R. THOMAS, op.cit.

⁴³³ *Ibid.*

Vista come un'alternativa *gap-filling* dei brevetti, la *data exclusivity* mostra diverse contraddizioni. Considerando l'apparente facilità con cui le aziende riescono a registrare numerosi brevetti, anche dispiegando strategie di *evergreening*, si può ritenere che un farmaco che non riesca a soddisfare i requisiti di brevettabilità probabilmente non possieda una rilevante utilità per la salute pubblica⁴³⁴. Dal momento che la concessione della *data exclusivity* non implica un'analisi del beneficio marginale conseguito dalla farmacoepia, non si può ritenere che da questo punto di vista l'istituto sia capace di colmare le lacune del sistema dei brevetti⁴³⁵. In generale, poi il numero dei prodotti farmaceutici completamente scoperti da una protezione brevettuale risulta marginale e in ordinamenti come gli Stati Uniti, dove la forma ordinaria di esclusività ha una durata di cinque anni, raramente i brevetti scadono prima della conclusione del periodo di *exclusivity*.

Si consideri inoltre che questo genere di regimi di proprietà intellettuale ibridi spesso si traduce in effetti indesiderati di sovra- o sotto-protezione, senza risolvere in modo soddisfacente il sottostante problema del fallimento di mercato. Nel caso dei brevetti, la legge consente una deroga alla disciplina della libera concorrenza solamente in quanto l'inventore abbia conseguito un nuovo e vantaggioso risultato tecnico che gli operatori del settore non avrebbero saputo realizzare da soli. Pubblicando questa invenzione in cambio di un periodo di monopolio legale, si ritiene che l'inventore contribuisca ad accrescere lo stato della concorrenza. Lo stesso non può dirsi per la *data exclusivity* che, come si vedrà, sembra limitarsi a proteggere l'investimento come tale e non un avanzamento della tecnica⁴³⁶.

In conclusione, sebbene l'incremento dell'innovazione sia un obiettivo certamente legittimo in un settore come quello farmaceutico, la *data exclusivity* non sembra essere un meccanismo adeguato a tale proposito, specialmente nei Paesi in via di sviluppo. Nel migliore dei casi, questo istituto può incoraggiare una qualche forma di progresso e beneficiare alcuni attori del mercato, senza però raggiungere quella innovazione di cui i pazienti hanno bisogno⁴³⁷. Anche in assenza di brevetti, la *data exclusivity* difficilmente può essere giustificata, soprattutto di fronte a forme di incentivo alternative più dirette e mirate quali premi, ricompense, partnership pubblico-privato, benefici fiscali, eccetera⁴³⁸.

2.3. Argomento del recupero dell'investimento

Anche una volta abbandonata la concezione della *data exclusivity* come incentivo all'innovazione farmaceutica, rimane diffusa l'idea secondo cui si tratti di un meccanismo indispensabile affinché le aziende farmaceutiche possano recuperare i dispendiosi investimenti effettuati nella ricerca e nello sviluppo di nuove cure. Sono molti gli autori che ritengono che a fronte degli elevati costi sostenuti dallo scopritore, specialmente per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del nuovo medicinale, consentire agli altri produttori di immettere sul mercato una

⁴³⁴ J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴³⁵ J.R. THOMAS, op.cit.

⁴³⁶ J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴³⁷ L. DIEPENDAELE, *et al.*, op.cit.

⁴³⁸ O.H. SHAIKH, op.cit.

copia del prodotto costituisce un fallimento del mercato, un caso di *free-riding*. Senza *data exclusivity* il nuovo farmaco si troverebbe immediatamente a subire la concorrenza dei generici, sviluppati a un costo nettamente inferiore sia perché per la dimostrazione della loro sicurezza ed efficacia è sufficiente uno studio di biodisponibilità che dimostri la bioequivalenza con il prodotto di riferimento, sia perché, a differenza delle aziende *research-based*, le industrie del generico non devono fare fronte ai costi derivanti dall'ampia probabilità di insuccesso che caratterizza il percorso di ricerca e sviluppo. Secondo i sostenitori della *data exclusivity*, la *reliance* diretta o indiretta sui dati clinici dell'*originator* costituirebbe un ingiustificato arricchimento o un uso commerciale sleale, pur in assenza di frode o inganno⁴³⁹.

Questa posizione però necessita di alcune considerazioni. Anzitutto, come si è più volte sottolineato, in assenza di meccanismi di trasparenza efficaci è difficile verificare l'entità dei costi di ricerca e di sviluppo sostenuti dalle aziende farmaceutiche. È certamente nell'interesse dell'industria mostrare valori il più possibile elevati, includendovi il costo dei fallimenti e del capitale, ma senza tenere in considerazione i sussidi statali. A prescindere dalla bontà delle stime delle spese sostenute dall'industria farmaceutica, è evidente che gli investimenti di tali aziende siano elevati. Ci si deve però domandare se la *data exclusivity* sia uno strumento adeguato e necessario per recuperare tali costi.

Si deve considerare ancora una volta che in assenza del periodo di protezione dei dati, il panorama non sarebbe comunque quello di un'idilliaca concorrenza paritaria tra *originator* e genericisti. Anzitutto, come si è evidenziato, il brevetto – o meglio, i brevetti – a tutela del nuovo prodotto garantiscono una protezione che probabilmente è già di per sé sufficiente. Persino in Unione europea, dove il regime di protezione dei dati clinici è alquanto lungo, uno studio del 2018 condotto da Copenhagen Economics per conto della Commissione europea⁴⁴⁰ ha rilevato che la durata del brevetto risulta essere superiore a quella delle altre forme di protezione per più della metà dei 558 farmaci analizzati (approvati dal 1996 al 2016). Secondo lo studio, in Europa il 62% dei medicinali beneficia di un *effective protection period*⁴⁴¹ compreso tra i 10 e i 15 anni, il 24% ha un monopolio tra i 15 e i 20 anni, mentre il 10% gode addirittura di più di 20 anni di protezione (plausibilmente grazie a forme di *secondary patent*).

Oltre ai brevetti, un'azienda che abbia l'intento di produrre la versione generica di un farmaco si trova di fronte una fitta di rete di meccanismi volti a preservare la posizione di dominio dell'*originator* mantenendo segrete alcune informazioni di fondamentale importanza, quali l'esatta composizione del prodotto o i metodi di fabbricazione e di conservazione. Dunque, anche senza la *data exclusivity*, sarebbero necessari diversi anni per consentire l'avvio di una produzione delle versioni equivalenti, garantendo in questo modo un sufficiente

⁴³⁹ L. DIEPENDAELE, *et al.*, op.cit.

⁴⁴⁰ COMMISSIONE EUROPEA, *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe: Final report*. European Commission, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, 2018.

⁴⁴¹ «It measures the time that elapses from a product obtains a marketing authorisation until the last measure of protection expires; i.e. the period where the medicinal product enjoys protection from primarily generic competition in any of the EU countries» (*ibid.*).

vantaggio per il primo attore del mercato a immettere in circolazione il medicinale. Si rileva poi che i profitti miliardari che le aziende ottengono grazie alla commercializzazione di taluni farmaci particolarmente proficui, i c.d. *blockbuster*, sarebbero sufficienti a compensare tutti i costi, anche con un breve periodo di monopolio⁴⁴². D'altronde, si è già messo in evidenza che l'industria farmaceutica è un settore altamente remunerativo.

Considerando gli effetti negativi sulla disponibilità e sui prezzi dei medicinali generati dal regime di *data exclusivity*, ci si deve domandare se sia giusto far traslare il costo della ricerca e dello sviluppo dei nuovi farmaci sulle "tasche" dei pazienti. La questione è particolarmente problematica se si tiene presente che una grossa fetta della ricerca è in realtà finanziata dagli Stati con le risorse ottenute grazie al prelievo fiscale. I cittadini si trovano quindi a pagare un farmaco due volte, «la prima finanziando la ricerca che ne ha permesso lo sviluppo, la seconda per acquistarlo»⁴⁴³. Solo una minima parte dei prodotti brevettati e commercializzati da un'industria viene sviluppata completamente *in-house*: per esempio, «dei 44 prodotti sviluppati da Pfizer nel 2017 la scoperta e le prime fasi dello sviluppo sono avvenute *in house* solo per 10 di loro, e dei 18 sviluppati da Johnson&Johnson questo è avvenuto soltanto per 2 su 18 prodotti. Alcuni di questi farmaci hanno visto le prime fasi del loro sviluppo all'interno di start-up, ma altri all'interno di laboratori universitari, di ricerca pubblica»⁴⁴⁴. I finanziamenti pubblici nella ricerca farmaceutica sono un motore fondamentale per il progresso terapeutico, ma si tratta di un dato spesso dimenticato dai sostenitori della *data exclusivity*. Quasi tutti i medicinali risultano, in un modo o nell'altro, debitori di un sapere generato grazie alle risorse statali, ciononostante le aziende farmaceutiche ne traggono spesso profitti esorbitanti grazie alle sempre più ampie forme di privativa che vengono loro concesse.

Il fenomeno è diventato particolarmente evidente nel caso dei vaccini sviluppati per fare fronte alla pandemia di Covid-19, il cui prezzo (contrattato "a porte chiuse" dai governi e dalle poche case farmaceutiche coinvolte⁴⁴⁵) ha garantito dei profitti esorbitanti per le aziende, senza tenere conto del fatto che gran parte delle tecnologie implementate erano state generate in ambienti universitari o non-profit. Un esempio – ma se ne potrebbero citare moltissimi – è rappresentato dalla tecnologia mRNA, utilizzata come base dei vaccini *Comirnaty* di Pfizer e *Spikevax* di Moderna, ma che in realtà deriva da decenni di studi condotti in realtà ben lontane dalle *Big Pharma* americane, soprattutto ad opera dei professori universitari Katalin Karikò e Drew Weissman, premiati a tale proposito con il Nobel per la Medicina nell'ottobre del 2023.

Secondo i sostenitori della *data exclusivity*, l'istituto si giustifica perché consente il recupero degli investimenti grazie agli alti prezzi del nuovo prodotto stabiliti in regime monopolistico dall'inventore. Secondo questa logica, prendendo in considerazione un prodotto commercializzato in UE, i consumatori

⁴⁴² L. DIEPENDAELE, *et al.*, op.cit. Si veda però J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, op.cit., che avvertono che sarebbe rischioso far dipendere l'industria *research-based* da pochi brevetti particolarmente redditizi: una volta scaduto il titolo, il rischio sarebbe di vedere un rapido crollo dei guadagni e del valore di mercato dell'azienda.

⁴⁴³ S. GARATTINI, op.cit.

⁴⁴⁴ *Ibid.*

⁴⁴⁵ Si veda M. BONACCORSI, C. MARCIANO, op.cit.

europei, acquistando il prodotto per i dieci anni successivi all'AIC in cui non sussiste la concorrenza delle versioni generiche, consentono all'azienda di recuperare le spese sostenute per la ricerca e lo sviluppo del farmaco. Sorge però un dubbio dal momento che la *data exclusivity* è un regime di cui beneficiano tutte le aziende che ottengono l'autorizzazione all'immissione in commercio indipendentemente dalla loro ubicazione. Se il costo è già stato recuperato con le vendite europee, come si giustifica il guadagno realizzato in altri mercati? Non è chiaro con quale logica si possa motivare l'imposizione del regime di *data exclusivity* ai Paesi in via di sviluppo, finendo in tal modo i cittadini di questi Paesi a pagare delle somme che molto probabilmente sono già state recuperate dall'azienda con le vendite del farmaco negli Stati ad alto reddito.

2.3.1. *Data exclusivity* e licenze obbligatorie

La dottrina si interroga altresì se, pur riconoscendo il problema del *free-riding* nella *reliance* sui dati clinici prodotti da altri, la *data exclusivity* rappresenti una risposta adeguata a fronteggiare la questione. Si sottolinea in particolare l'eccessiva rigidità dell'istituto, da un lato, perché il suo meccanismo di funzionamento rende molto difficile la contestazione da parte degli altri attori del mercato e, dall'altro, perché nella maggior parte dei casi non sono previste eccezioni. Come si è visto, la *data exclusivity* è una protezione concessa per il solo motivo della riuscita registrazione di un nuovo medicinale presso un'autorità farmaceutica: l'*enforcement* di questo diritto si realizza tramite il diniego da parte della stessa autorità delle domande di autorizzazione successive aventi ad oggetto il medesimo prodotto e basate sulla sola dimostrazione della bioequivalenza invece che su un completo quadro di studi clinici. Questo significa che qualsiasi contestazione circa la titolarità di questa posizione giuridica è molto più complessa rispetto a quanto accade per esempio con riferimento ai brevetti. Peraltro, anche nel caso in cui un *competitor* ottenga una pronuncia giudiziaria che dichiari invalido il brevetto di un medicinale, questo non toglie la possibilità di beneficiare dell'eventuale ulteriore periodo di monopolio conferito dalla *data exclusivity*.

Il secondo profilo evidenziato riguarda l'assenza di meccanismi derogatori nel campo della *data exclusivity*. Nello specifico uno dei problemi spesso evidenziati dagli autori è il mancato coordinamento con la disciplina relativa alle licenze obbligatorie che in determinate ipotesi consente ai governi di autorizzare lo sfruttamento di un brevetto senza il consenso del titolare. Si tratta di una flessibilità del sistema sancita a livello convenzionale dall'articolo 31 TRIPS⁴⁴⁶

⁴⁴⁶ Articolo 31 Accordo TRIPS: «Altri usi senza il consenso del titolare. Qualora la legislazione di un membro consenta altri usi dell'oggetto di un brevetto senza il consenso del titolare, ivi compreso l'uso da parte della pubblica amministrazione o di terzi da questa autorizzati si applicano le seguenti disposizioni: a) l'autorizzazione dell'uso in questione si considera nei suoi aspetti peculiari; b) l'uso in questione può essere consentito soltanto se precedentemente l'aspirante utilizzatore ha cercato di ottenere l'autorizzazione del titolare secondo eque condizioni e modalità commerciali e se le sue iniziative non hanno avuto esito positivo entro un ragionevole periodo di tempo. Un membro può derogare a questo requisito nel caso di un'emergenza nazionale o di altre circostanze di estrema urgenza oppure in caso di uso pubblico non commerciale. In situazioni d'emergenza nazionale o in altre circostanze d'estrema urgenza il

che permette agli Stati di consentire alla pubblica amministrazione o a terzi autorizzati l'uso dell'oggetto di un brevetto senza il consenso del suo titolare, purché siano rispettate tutte le condizioni stabilite dalla norma. La disposizione richiede in particolare: che l'uso in questione sia autorizzato prevalentemente per l'approvvigionamento del mercato interno del membro che lo autorizza; che l'aspirante utilizzatore abbia cercato di ottenere l'autorizzazione del titolare secondo eque condizioni e modalità commerciali e le sue iniziative non abbiano avuto esito positivo entro un ragionevole periodo di tempo, ma questa condizione può essere derogata nell'ipotesi di emergenza nazionale o di altre circostanze di estrema urgenza, oppure in caso di uso pubblico non commerciale.

Con la Dichiarazione di Doha del 2001, il cui obiettivo era proprio quello di raggiungere un bilanciamento più equo delle esigenze di tutela della salute e di accesso ai medicinali con i meccanismi di proprietà intellettuale, i membri dell'OMC hanno deciso di inserire nell'Accordo TRIPS l'articolo 31-*bis* che permette la concessione di licenze obbligatorie per brevetti relativi alla fabbricazione di prodotti farmaceutici destinati all'esportazione verso Paesi con problemi di salute pubblica, recepito anche dal legislatore comunitario con il Regolamento (CE) n. 816/2006.

La concessione di una licenza obbligatoria, dunque, rimuove l'ostacolo del brevetto, consentendo la commercializzazione del prodotto altrimenti protetto

titolare viene tuttavia informato quanto prima possibile. Nel caso di uso pubblico non commerciale, quando la pubblica amministrazione o l'impresa, senza fare una ricerca di brevetto, sanno o hanno evidenti motivi per sapere che un brevetto valido è o sarà utilizzato da o per la pubblica amministrazione, il titolare ne viene informato immediatamente; c) l'ambito e la durata dell'uso in questione sono limitati allo scopo per il quale esso è stato autorizzato; nel caso della tecnologia dei semiconduttori lo scopo è unicamente l'uso pubblico non commerciale oppure quello di correggere un comportamento, risultato in seguito a procedimento giudiziario o amministrativo, anticoncorrenziale; d) l'uso in questione non è esclusivo; e) l'uso non è alienabile, fuorché con la parte dell'impresa o dell'avviamento che ne ha il godimento; f) l'uso in questione è autorizzato prevalentemente per l'approvvigionamento del mercato interno del membro che lo autorizza; g) l'autorizzazione dell'uso in questione può, fatta salva un'adeguata protezione dei legittimi interessi delle persone autorizzate, essere revocata se e quando le circostanze che l'hanno motivata cessano di esistere ed è improbabile che tornino a verificarsi. L'autorità competente ha il potere di esaminare, su richiesta motivata, il permanere di tali circostanze; h) in ciascun caso il titolare riceve un equo compenso, tenuto conto del valore economico dell'autorizzazione; i) la legittimità di qualsiasi decisione relativa all'autorizzazione dell'uso in oggetto è sottoposta a controllo giurisdizionale o ad altro controllo esterno da parte di un'autorità superiore distinta del membro in questione; j) qualsiasi decisione relativa al compenso previsto per l'uso in oggetto è sottoposta a controllo giurisdizionale o altro controllo esterno da parte di una distinta autorità superiore del membro in questione; k) i membri non sono tenuti ad applicare le condizioni di cui alle lettere b) e f) qualora l'uso in oggetto sia autorizzato per correggere un comportamento risultato, in seguito a procedimento giudiziario o amministrativo, anticoncorrenziale. La necessità di correggere pratiche anticoncorrenziali può essere presa in considerazione nel determinare l'importo del compenso in tali casi. Le autorità competenti hanno il potere di rifiutare la revoca di un'autorizzazione se e quando le condizioni che l'hanno motivata hanno probabilità di ripresentarsi; l) qualora l'uso in questione sia autorizzato per consentire lo sfruttamento di un brevetto ("il secondo brevetto") che non si possa sfruttare senza contraffazione di un altro brevetto ("il primo brevetto"), si applicano le seguenti condizioni supplementari: i) l'invenzione rivendicata nel secondo brevetto deve implicare un importante avanzamento tecnico di considerevole rilevanza economica in relazione all'invenzione rivendicata nel primo brevetto; ii) il titolare del primo brevetto ha diritto ad una controllicenza a condizioni ragionevoli per l'uso dell'invenzione rivendicata nel secondo brevetto; e iii) l'uso autorizzato in relazione al primo brevetto non è alienabile fuorché con la cessione del secondo brevetto».

dalla privativa. Nella maggior parte degli ordinamenti però questo non si traduce in un'automatica sospensione della *data exclusivity*, trasformando l'istituto in una impenetrabile barriera che vanifica la risposta degli ordinamenti alle emergenze sanitarie. Dal momento che il meccanismo di *compulsory licensing* è stato elaborato soprattutto per far fronte ai problemi sanitari dei Paesi in via di sviluppo, l'imposizione della *data exclusivity* nelle relazioni commerciali internazionali appare come una misura volta ad assicurare il monopolio delle aziende farmaceutiche occidentali anche nelle ipotesi di concessione di simili licenze.

Né l'Unione europea, né gli Stati Uniti prevedono attualmente un'eccezione normativa alla *data exclusivity* nei casi in cui l'accordo TRIPS consente il rilascio delle licenze obbligatorie. Esistono alcune realtà in cui i legislatori hanno mostrato maggiore sensibilità al tema. Per esempio, in Malesia la normativa sancisce che:

*Nothing in the Data Exclusivity shall: (i) apply to situations where compulsory licenses have been issued or the implementation of any other measures consistent with the need to protect public health and ensure access for all; or (ii) prevent the Government from taking any necessary action to protect public health, national security, non-commercial public use, national emergency, public health crisis or other extremely urgent circumstances declared by the Government*⁴⁴⁷.

Un altro esempio è rappresentato dal Cile in cui si stabilisce che la *data exclusivity* non debba essere applicata:

*(a) Where, for reasons of public health, national security, public non-commercial use, national emergency or other circumstances of extreme urgency declared by the competent authority, it is justified to terminate the protection referred in Article 89 (e.g. on test data exclusivity). (b) The pharmaceutical or agrochemical product is the subject of a compulsory license in conformity with the provisions of this law*⁴⁴⁸.

In Colombia, inoltre, la legislazione indica che «*The protection referred to in this Decree does not apply in the following cases [...] c) where necessary to protect the public, as qualified by the Ministry of Health*»⁴⁴⁹.

Di recente anche il legislatore europeo, spinto dalle inefficienze emerse con la gestione della pandemia di Covid-19, ha avanzato un meccanismo di sospensione della protezione normativa dei dati in coordinamento con la concessione di licenze obbligatorie. Nella Proposta di Regolamento relativo alla concessione di licenze obbligatorie per la gestione delle crisi⁴⁵⁰ si evidenzia come questo strumento possa integrare le attuali iniziative dell'UE per rafforzare la

⁴⁴⁷ Sezione 5 Direttiva n. 2 del 2011 (*Arahan bagi melaksanakan data eksklusiviti di Malaysia, Directive on data exclusivity*), citato da E. HOEN et al., *Data exclusivity exceptions and compulsory licensing to promote generic medicines in the European Union: A proposal for greater coherence in European pharmaceutical legislation*, in *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, vol. 10, n. 1, 2017.

⁴⁴⁸ Articolo 91 *Ley 19996 modifica la Ley N° 19.039, sobre propiedad industrial*, citata da E. HOEN et al., op.cit.

⁴⁴⁹ Articolo 4 Decreto 2085 del 2002 (*por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos*), citato da E. HOEN et al., op.cit.

⁴⁵⁰ *Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla concessione di licenze obbligatorie per la gestione delle crisi, che modifica il regolamento (CE) n. 816/2006 del 27 aprile 2003*, COM/2023/224 final, 2023/0129(COD).

propria resilienza alle crisi. Come dimostrato dalla crisi Covid-19, anche se gli accordi volontari rimangono lo strumento più efficace, vi possono essere casi in cui tali accordi non siano disponibili o adeguati e «in queste circostanze la concessione di licenze obbligatorie può offrire una soluzione per far sì che i prodotti necessari per affrontare una crisi siano fabbricati rapidamente»⁴⁵¹. Secondo il legislatore europeo è necessario «istituire nell'UE un sistema di licenze obbligatorie efficiente basato sul mercato unico, che integri gli strumenti dell'UE per la gestione delle crisi e che sia in linea con gli obblighi internazionali dell'Unione»⁴⁵². Attualmente, infatti, non vi è alcuna armonizzazione in questa materia, ma un mosaico di norme e procedure nazionali, anche per quanto riguarda i brevetti europei con effetto unitario. Il dato più rilevante è che nella Proposta di riforma della normativa farmaceutica (vedi *supra* Capitolo 2, par. 3.3) è stabilita la «sospensione della protezione regolamentare dei dati e del mercato nel caso in cui sia stata concessa una licenza obbligatoria per un brevetto relativo a un medicinale al fine di affrontare un'emergenza di sanità pubblica»⁴⁵³, tentando così di aumentare l'efficacia dello strumento anche con riferimento alla produzione di medicinali generici.

Ciò nonostante, si deve rilevare che l'attuale sistema di *data exclusivity* risulta eccessivamente rigido, specie in confronto al sistema dei brevetti che ha subito negli ultimi decenni un auspicato processo di attenuazione a vantaggio delle fasce più povere della popolazione mondiale. Se anche si considerasse l'esclusività un meccanismo necessario per garantire il recupero dell'investimento delle aziende farmaceutiche, sarebbe indispensabile stabilire una disciplina che tenga conto di tutti gli interessi in gioco, ponendoli adeguatamente in bilanciamento, soprattutto con riferimento alla tutela della salute collettiva e dell'accesso ai medicinali.

2.3.1. Mercato e concorrenza

Un'ulteriore criticità circa l'idoneità della *data exclusivity* a garantire un adeguato ritorno degli investimenti emerge se si osserva il *modus operandi* delle aziende farmaceutiche con riferimento alla concorrenza e alle dinamiche di mercato.

Dalla Relazione della Commissione europea sull'applicazione delle norme antitrust nel settore farmaceutico nel periodo 2009-2017⁴⁵⁴ emergono diverse condotte preoccupanti che contribuiscono senza dubbio a peggiorare il già precario problema dell'accesso ai medicinali. Come evidenziano alcuni autori, sin dai tempi di Adam Smith la concorrenza è stata riconosciuta come il principale motore dell'innovazione⁴⁵⁵. In un contesto in cui la libera competizione è già ostacolata dai numerosi meccanismi di tutela della proprietà intellettuale, inclusa

⁴⁵¹ *Ibid.*

⁴⁵² *Ibid.*

⁴⁵³ *Ibid.*

⁴⁵⁴ Il seguente paragrafo è basato sulle risultanze di COMMISSIONE EUROPEA, *Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017): Le autorità europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti*, COM(2019) 17 final, 28 gennaio 2019.

⁴⁵⁵ S. ADAMINI *et al.*, *op.cit.*

la *data exclusivity* qui in esame, risulta fondamentale un'attenta vigilanza sui comportamenti delle aziende farmaceutiche che potrebbero ulteriormente aggravare la situazione.

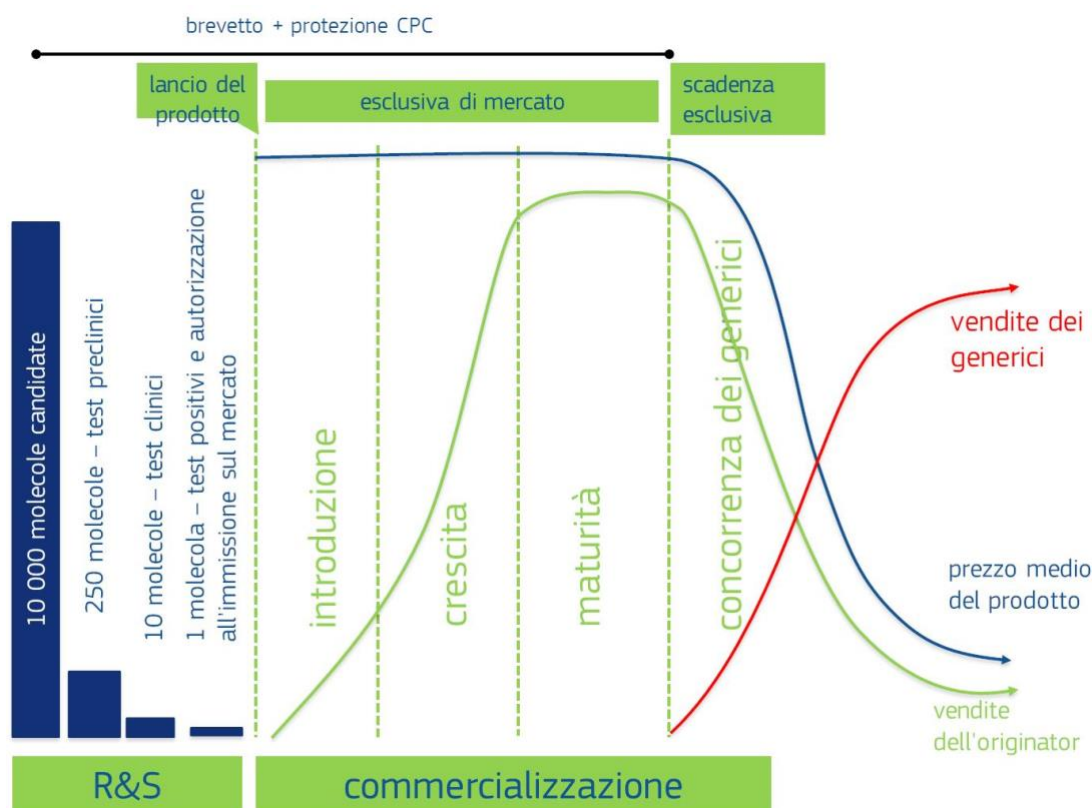


Figura 9: Ciclo di vita dei prodotti farmaceutici. Fonte: Commissione europea⁴⁵⁶.

Come mostra la Fig. 9, quando per il medicinale originale si avvicina la perdita dell'esclusiva, inizia a crearsi la pressione delle versioni generiche. Una competizione efficace dei farmaci equivalenti rappresenta la fonte principale della concorrenza dei prezzi nel mercato farmaceutico: l'ingresso dei generici tende a ridurre drasticamente le vendite dell'originale, ma anche i prezzi medi del prodotto, rappresentando così un elemento chiave per il risparmio dei sistemi sanitari e per il maggiore accesso ai medicinali. Lo studio di Copenhagen Economics sopracitato⁴⁵⁷ ha rilevato che i prezzi dei medicinali calano in media del 40% nel periodo successivo all'ingresso sul mercato dei generici, che mediamente vengono lanciati con un prezzo inferiore in media del 50% rispetto al prezzo iniziale del corrispondente prodotto originale. In alcuni casi l'impatto è ancora più significativo: per esempio, nel caso *Lundbeck*⁴⁵⁸ la Commissione ha constatato che nel Regno Unito i prezzi del farmaco *citalopram* sono scesi in media del 90% nei 13 mesi successivi alla commercializzazione su larga scala degli equivalenti.

Oltre a stimolare la concorrenza sui prezzi, i prodotti generici e biosimilari aiutano anche a promuovere l'innovazione almeno per due ordini di ragioni.

⁴⁵⁶ COMMISSIONE EUROPEA, op.cit.

⁴⁵⁷ COMMISSIONE EUROPEA, op.cit. (n. 440)

⁴⁵⁸ *Decisione della Commissione del 19 giugno 2013 nel caso COMP/AT.39612 – Lundbeck.*

Anzitutto, la scadenza delle esclusive facilita il libero utilizzo delle conoscenze acquisite da parte di altri innovatori per lo sviluppo di nuovi medicinali. In secondo luogo, dal momento che le vendite dell'azienda *originator* subiscono un brusco calo, tale fabbricante viene incoraggiato a continuare a investire in attività di R&S per sviluppare nuovi prodotti e garantire i propri flussi di entrate future.

Il report della Commissione rileva però che le aziende farmaceutiche talvolta utilizzino impropriamente il sistema normativo, falsando i meccanismi di incentivo all'innovazione e impoverendo in tal modo i sistemi sanitari a causa dell'indebita proroga dell'esclusiva di mercato. Per mitigare l'impatto dell'immissione sul mercato dei generici, le imprese spesso elaborano e mettono in atto una serie di strategie per prolungare la vita commerciale dei loro medicinali innovativi. Si tratta di pratiche di per sé lecite – come strategie per il deposito delle domande di brevetto, controversie e opposizioni relative ai brevetti, accordi transattivi, interventi presso le autorità competenti, strategie relative al ciclo di vita per i prodotti derivati – ma che rischiano di violare la disciplina antitrust europea.

Una delle pratiche sleali più diffuse e allo stesso tempo più problematiche è costituita dagli accordi *pay-for-delay* con cui le imprese produttrici di generici accettano di limitare o rimandare il loro ingresso indipendente sul mercato in cambio di benefici ricevuti dall'*originator*. In tale maniera, quest'ultimo trae profitti aggiuntivi grazie alla proroga dell'esclusiva di mercato, mentre il genericista realizza guadagni anche notevoli senza nemmeno entrare nel mercato, condividendo parte dei profitti derivanti dal monopolio dell'*originator*. Questo vantaggio dei due soggetti viene però generato a scapito dei sistemi sanitari e dei contribuenti, che non possono beneficiare dei risparmi che deriverebbero dalla commercializzazione dei medicinali equivalenti al momento previsto: tenendo conto della tipica entità delle riduzioni dei prezzi, anche brevi ritardi possono avere un impatto negativo significativo sulla concorrenza. Questi accordi sono da ritenere anticoncorrenziali a prescindere dalla forma che assumono, per esempio, spesso vengono conclusi nel contesto di controversie sui brevetti. Nel caso *Fentanyl*⁴⁵⁹, Johnson & Johnson e Novartis hanno concordato di rimandare l'immissione sul mercato dell'antidolorifico generico *fentanil* dietro pagamento, stipulando un accordo di copromozione. Nella decisione *Lundbeck*⁴⁶⁰, la società danese è stata multata per aver stipulato accordi che ritardavano l'ingresso sul mercato delle versioni equivalenti del blockbuster *citalopram* con quattro fabbricanti, acquistando da loro stock di medicinali generici al solo scopo di distruggerli e offrendo profitti garantiti in un accordo di distribuzione.

Oltre ai casi di *pay-for-delay* si verificano anche situazioni di abuso del quadro normativo. Per esempio, nel caso *Astrazeneca*⁴⁶¹ è stato rilevato l'abuso di posizione dominante nel contesto di una strategia commerciale adottata per lanciare un prodotto derivato. L'azienda aveva reso dichiarazioni ingannevoli agli

⁴⁵⁹ Decisione della Commissione del 10 dicembre 2013 nel caso COMP/AT.39685 – *Fentanyl*.

⁴⁶⁰ Decisione della Commissione del 19 giugno 2013 nel caso COMP/AT.39612 – *Lundbeck*.

⁴⁶¹ Decisione della Commissione del 15 giugno 2005 nel caso COMP/AT.37507 – *Generics/AstraZeneca*; Corte di giustizia dell'Unione europea, 1 luglio 2010, causa T-321/05 *AstraZeneca AB e AstraZeneca c. Commissione europea*; Corte di giustizia dell'Unione europea, 6 dicembre 2012, causa C-457/10 P, *AstraZeneca AB e AstraZeneca c. Commissione europea*.

uffici dei brevetti al fine di prorogare il periodo di protezione brevettuale per il *Losec* e aveva effettuato un annullamento strategico della registrazione del farmaco rendendo impossibile la produzione concorrente. Un ulteriore esempio è rappresentato dal caso di Pfizer⁴⁶², sanzionata in Italia per aver adottato una complessa e articolata strategia di deposito e ottenimento di diritti di proprietà intellettuale (brevetto divisionale, CPC e ampliamento all'ambito pediatrico) finalizzata a ritardare l'immissione di farmaci generici sul mercato.

Un'altra fattispecie che si registra è l'adozione di pratiche denigratorie per frenare la domanda di medicinali generici, come avvenuto nel caso *Plavix*⁴⁶³ in cui l'autorità francese ha ritenuto che l'azienda Sanofi-Aventis avesse adottato una strategia di comunicazione globale intesa a generare confusione presso medici e farmacisti al fine di ostacolare i meccanismi di sostituzione con medicinali generici.

In altri casi le autorità antitrust hanno sanzionato le industrie per la fissazione di prezzi discriminatori ritenuti eccessivi per i pazienti e per i sistemi sanitari. Un esempio è rappresentato dal caso *Asper*⁴⁶⁴ in cui l'azienda è stata multata per aver abusato della sua posizione dominante con l'imposizione di un aumento dei prezzi tra il 300% e il 1500% per quattro farmaci fuori brevetto utilizzati per terapie antitumorali, applicando tattiche particolarmente aggressive nella negoziazione con l'Agenzia italiana del farmaco.

In alcuni casi poi le imprese hanno artificialmente ridotto le pressioni concorrenziali che normalmente ne limitano il potere di determinazione dei prezzi per esempio con cartelli, manipolazione delle gare d'appalto, fissazione dei prezzi, ripartizione del mercato, nonché abusi di posizione dominante, restrizioni nei rapporti tra fornitori e clienti, ma anche concentrazioni tra imprese produttrici di originali e imprese produttrici di generici. Per esempio, l'Agenzia antitrust italiana ha rilevato un accordo anticoncorrenziale stipulato tra Hoffmann-La Roche e Novartis⁴⁶⁵, volto a scoraggiare l'uso off-label dell'antitumorale *Avastin* di Hoffmann-La Roche per il trattamento della degenerazione maculare senile (DMS), allo scopo di spostare la domanda verso il più costoso *Lucentis*, in realtà equivalente.

In generale, dunque, le aziende attive nel mercato farmaceutico possono ricorrere a varie pratiche per attenuare la pressione di dover innovare costantemente ritardando l'ingresso nel mercato dei prodotti generici. Quando un'impresa può contare sull'esclusiva più a lungo di quanto sia nel suo diritto a norma del regime giuridico applicabile, questa situazione può incidere sulla sua motivazione ad assumere dei rischi per innovare.

Le dinamiche di mercato che risultano dal rapporto della Commissione UE fanno riflettere sulla necessità e sull'utilità di prevedere regimi quali la *data exclusivity*, sia che essa si consideri come incentivo all'innovazione sia che si consideri come forma di recupero dell'investimento. Sembra che l'industria

⁴⁶² *Decisione dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato dell'11 gennaio 2011; Consiglio di Stato, 12 febbraio 2014, n. 693.*

⁴⁶³ *Decisione della Autorité de la concurrence (Autorità garante della concorrenza) del 14 maggio 2013.*

⁴⁶⁴ *Decisione dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato del 29 settembre 2016; Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, 26 luglio 2017, n. 8945.*

⁴⁶⁵ *Decisione dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato del 27 febbraio 2014.*

farmaceutica sia in grado di ottenere con facilità forme di monopolio sempre più lunghe tramite l'adozione di comportamenti anticoncorrenziali.

3. Impatto della *data exclusivity* sul diritto alla salute

3.1. Tutela della salute nelle fonti normative

Come si è più volte ripetuto, la *data exclusivity* e la proprietà intellettuale in generale nel settore farmaceutiche devono necessariamente essere bilanciate con un interesse fondamentale della collettività, quello della salute pubblica. Dall'analisi delle giustificazioni teoriche dell'istituto non emerge un quadro particolarmente incoraggiante, considerando che nessuno degli argomenti prospettati dalla dottrina appare sufficientemente solido a sostenere l'esistenza o l'introduzione del meccanismo. La situazione diventa ancora più complessa se si considerano le implicazioni pratiche della *data exclusivity*, specialmente con riferimento all'accesso ai medicinali.

La salute rappresenta un diritto fondamentale riconosciuto dalle fonti normative nazionali, sovranazionali e internazionali. Nella seconda metà dello scorso secolo la comunità internazionale ha avuto modo di riaffermare in più occasioni l'importanza di questo interesse dei singoli e della collettività. Nel corso del tempo, grazie a interventi legislativi, a decisioni giurisprudenziale e agli sforzi in sede internazionale, il diritto alla salute ha assunto un'ampia serie di sfaccettature, includendo sotto un unico ombrello numerose situazioni giuridiche, frutto della continua evoluzione della realtà sociale.

Per poter ricostruire un quadro normativo della tutela della salute si deve anzitutto considerare quanto sancito dalla Carta costituzionale italiana, il cui articolo 32 sottolinea il carattere duplice della salute, interesse al contempo individuale e collettivo, evidenziando anche la necessità di una garanzia delle cure:

*La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.
Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.*

Nel contesto dell'Unione europea, dai numerosi riferimenti alla tutela della salute contenuti nei Trattati emerge l'importanza riconosciuta a questo fondamentale diritto, posto alla base del sistema comunitario. Oltre ad essere al centro di moltissime fonti derivate (regolamenti, direttive, decisioni), alcune delle quali già citate nel presente elaborato, la salute trova un espresso richiamo agli articoli 6, 9, 36, 114, 153, 168, 169 e 191 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea⁴⁶⁶. Particolarmente rilevanti risultano gli articoli 9 e 168 TFUE:

Articolo 9.

Nella definizione e nell'attuazione delle sue politiche e azioni, l'Unione tiene conto delle esigenze connesse con la promozione di un elevato livello di occupazione, la

⁴⁶⁶ Si veda V. SALVATORE, *Il diritto alla salute, una prospettiva di diritto comparato. Unione europea*, EPRS - Servizio Ricerca del Parlamento europeo, 2021.

garanzia di un'adeguata protezione sociale, la lotta contro l'esclusione sociale e un elevato livello di istruzione, formazione e tutela della salute umana.

Articolo 168.

1. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana. L'azione dell'Unione, che completa le politiche nazionali, si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e affezioni e all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale. Tale azione comprende la lotta contro i grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione, nonché l'informazione e l'educazione in materia sanitaria, nonché la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero. L'Unione completa l'azione degli Stati membri volta a ridurre gli effetti nocivi per la salute umana derivanti dall'uso di stupefacenti, comprese l'informazione e la prevenzione.

[...]

Una conferma di questa impostazione è presente anche nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (Carta di Nizza) il cui articolo 35 stabilisce quanto segue:

Protezione della salute.

Ogni individuo ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana.

Fuori dal contesto dell'Unione europea, sono diverse le fonti internazionali che si occupano della salute. Per esempio, la Carta sociale europea adottata in seno al Consiglio d'Europa nel 1961 stabilisce che «ogni persona ha diritto di usufruire di tutte le misure che le consentano di godere del miglior stato di salute ottenibile»⁴⁶⁷ e che «ogni persona sprovvista di risorse sufficienti ha diritto all'assistenza sociale e medica»⁴⁶⁸. L'articolo 25 della Dichiarazione universale dei diritti umani adottata dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite nel 1948 sancisce che:

1. Ogni individuo ha diritto ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere proprio e della sua famiglia, con particolare riguardo all'alimentazione, al vestiario, all'abitazione, e alle cure mediche e ai servizi sociali necessari; ed ha diritto alla sicurezza in caso di disoccupazione, malattia, invalidità, vedovanza, vecchiaia o in altro caso di perdita di mezzi di sussistenza per circostanze indipendenti dalla sua volontà.

2. La maternità e l'infanzia hanno diritto a speciali cure ed assistenza. Tutti i bambini, nati nel matrimonio o fuori di esso, devono godere della stessa protezione sociale.

Sempre nel contesto delle Nazioni Unite, la Convenzione internazionale sui diritti economici, sociali e culturali (meglio nota come Patto internazionale sui diritti economici, sociali e culturali) del 1966 stabilisce all'articolo 12:

1. Gli Stati Parti del presente Patto riconoscono il diritto di ogni individuo a godere delle migliori condizioni di salute fisica e mentale che sia in grado di conseguire.

⁴⁶⁷ Articolo 11 Carta sociale europea.

⁴⁶⁸ Articolo 13 Carta sociale europea.

2. Le misure che gli Stati Parti del presente Patto dovranno prendere per assicurare la piena attuazione di tale diritto comprenderanno quelle necessarie ai seguenti fini:

- a) la diminuzione del numero dei nati-morti e della mortalità infantile, nonché il sano sviluppo dei fanciulli;
- b) il miglioramento di tutti gli aspetti dell'igiene ambientale e industriale;
- c) la profilassi, la cura e il controllo delle malattie epidemiche, endemiche, professionali e d'altro genere;
- d) la creazione di condizioni che assicurino a tutti servizi medici e assistenza medica in caso di malattia.

Un ruolo fondamentale nella tutela della salute sul piano internazionale è svolto da uno degli istituti specializzati delle Nazioni Unite, l'Organizzazione mondiale della sanità (*World Health Organization*), che dal 1948 si occupa di promuovere la salute globale, specialmente delle popolazioni più vulnerabili⁴⁶⁹.

Non vi è dubbio che la recente pandemia di Covid-19 «abbia alimentato nella comunità internazionale una particolare attenzione verso le tematiche legate al diritto alla salute»⁴⁷⁰, suggerendo una rivalutazione della nozione stessa e una riconsiderazione dei limiti che provvedimenti nazionali e sovranazionali devono rispettare, soprattutto laddove si tratti di contemperare la tutela della salute con la tutela e l'esercizio di altri interessi fondamentali. Si ritiene necessario considerare il diritto alla salute «come comprensivo di tutte le componenti che possono concorrere a determinare un benessere psico-fisico duraturo dell'individuo, rispetto alle condizioni ambientali, al contesto sociale in cui opera e alla protezione da qualsiasi agente esterno, patologico o meno, che possa alterare tale equilibrio»⁴⁷¹.

Uno degli aspetti più importanti che devono essere garantiti ai fini di una piena tutela della salute è sicuramente l'accesso ai medicinali. Come sottolinea l'*Office of the High Commissioner for Human Rights*⁴⁷² delle Nazioni Unite, la disponibilità di cure per il trattamento, il controllo e la prevenzione delle malattie

⁴⁶⁹ World Health Organization, *About WHO*, <www.who.int/about>. La *Costituzione dell'Organizzazione mondiale della sanità adottata a New York il 22 luglio 1947* sancisce alcuni principi ritenuti fondamentali per la felicità, le relazioni armoniose e la sicurezza di tutti i popoli: «*Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity. The enjoyment of the highest attainable standard of health is one of the fundamental rights of every human being without distinction of race, religion, political belief, economic or social condition. The health of all peoples is fundamental to the attainment of peace and security and is dependent upon the fullest co-operation of individuals and States. The achievement of any State in the promotion and protection of health is of value to all. Unequal development in different countries in the promotion of health and control of disease, especially communicable disease, is a common danger. Healthy development of the child is of basic importance; the ability to live harmoniously in a changing total environment is essential to such development. The extension to all peoples of the benefits of medical, psychological and related knowledge is essential to the fullest attainment of health. Informed opinion and active co-operation on the part of the public are of the utmost importance in the improvement of the health of the people. Governments have a responsibility for the health of their peoples which can be fulfilled only by the provision of adequate health and social measures*».

⁴⁷⁰ V. SALVATORE, op.cit.

⁴⁷¹ *Ibid.*

⁴⁷² OFFICE OF THE HIGH COMMISSIONER FOR HUMAN RIGHTS – OHCHR, *Access to medicines and the right to health. Special Rapporteur on the right to health*, <www.ohchr.org/en/special-procedures/sr-health/access-medicines-and-right-health>.

rimane ancora oggi un grave problema a causa dei numerosi ostacoli che impediscono un accesso tempestivo a medicinali di qualità e abbordabili, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Vi è tuttora un forte legame tra la povertà e le difficoltà nella piena realizzazione del diritto alla salute considerando che gli Stati a basso e medio reddito sono quelli che hanno le maggiori necessità, ma le minori disponibilità per quanto concerne i farmaci. Questo fenomeno costituisce un pregiudizio per la dignità umana e per il fondamento di tutti i diritti umani, incluso il diritto alla vita e allo sviluppo di tutte le persone. L'accesso ai medicinali è inoltre intrinsecamente connesso ai principi di uguaglianza e non discriminazione, di trasparenza, partecipazione e *accountability*.

3.2. *Data exclusivity* e accesso ai farmaci

I precedenti paragrafi hanno messo in risalto le difficoltà che sorgono nel tentativo di giustificare l'esistenza della *data exclusivity* ricorrendo ad alcuni argomenti come quello dell'incentivo all'innovazione o quello del recupero degli investimenti da parte delle aziende farmaceutiche. Si è inoltre avuto modo di constatare alcune delle conseguenze negative dell'istituto in esame con riferimento al tema del diritto alla salute nelle sue varie accezioni. Si cercherà ora di illustrare in modo più approfondito l'impatto della *data exclusivity* sull'accesso dei medicinali.

Il meccanismo della *data exclusivity* ha l'effetto principale di ritardare l'ingresso nel mercato delle versioni generiche di un determinato farmaco. Si è visto che i medicinali equivalenti hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Si può ritenere con certezza che si tratti di prodotti con il medesimo profilo di sicurezza ed efficacia, a dispetto di alcuni pregiudizi che si registrano tra i pazienti e gli operatori sanitari, spesso frutto di campagne di disinformazione o di mera ignoranza. A fronte dell'equivalenza tra i medicinali originali e quelli generici, questi ultimi hanno il vantaggio di essere commercializzati a prezzi nettamente inferiori, rappresentando in tal modo un forte stimolo alla concorrenza e all'innovazione. Ritardare il loro ingresso nel mercato significa ritardare un significativo risparmio di spesa per i pazienti e per i sistemi sanitari. L'accesso a farmaci più economici consente l'acquisto di prodotti e servizi sanitari aggiuntivi, per gli stessi o per altri pazienti, o permette di investire le risorse risparmiate in altre tipologie di spese socialmente utili⁴⁷³.

Se le conseguenze di questo sistema risultano essere negative per il quadro della tutela della salute degli Stati ad alto reddito, gli effetti dell'adozione della *data exclusivity* nei Paesi in via di sviluppo possono essere ancora più devastanti. In Asia, Africa, America latina tuttora milioni di persone vivono al di sotto della soglia di povertà, senza avere accesso ad abitazioni adeguate, cibo, acqua potabile, istruzione elementare e strutture mediche. L'assenza di condizioni socioeconomiche adeguate fa sì che proprio queste siano le popolazioni più colpite da talune patologie mortali, sebbene l'acquisto di medicinali rappresenti

⁴⁷³ E. LIETZAN, op.cit.

per esse un lusso⁴⁷⁴. Il report sul *Global Multidimensional Poverty Index (MPI)* del 2023, redatto dal *United Nations Development Programme*⁴⁷⁵, mostra che, nei 110 Stati esaminati, 1,1 miliardi di persone (di cui la metà minorenni) vivono in condizioni di povertà, secondo una rilevazione che tiene conto di criteri attinenti alla salute, all'istruzione e allo standard di vita; 534 milioni di queste persone vivono nell'Africa sub-sahariana e 389 milioni nel Sud dell'Asia.

L'accesso ai medicinali nei Paesi in via di sviluppo è una questione molto complessa e certamente la mancata previsione della *data exclusivity* da sola non è in grado di fornire una risposta comprensiva a problemi come la mancanza di infrastrutture sanitarie. Tuttavia, trattandosi di sistemi che dipendono fortemente dalla commercializzazione di generici a basso costo, l'implementazione della *data exclusivity* può avere delle ripercussioni molto significative⁴⁷⁶.

Per di più, la garanzia di un'esclusiva di mercato per i costosissimi farmaci di nuova invenzione lanciati dalle grandi aziende farmaceutiche non risulta avere molta utilità con riferimento agli Stati a basso o medio reddito, dal momento che i cittadini e i governi di queste realtà non dispongono di risorse sufficienti per poter accedere a queste cure pionieristiche. Si consideri poi che i meccanismi di *data exclusivity* instaurano un periodo in cui non possono essere legittimamente prodotte le versioni generiche del prodotto, ma generalmente non impongono al titolare del farmaco originale di commercializzarlo. L'istituto, dunque, oltre a posticipare la competizione sul prezzo si può trasformare in uno strumento che ritarda l'accesso alla nuova cura in alcuni Paesi, specialmente quelli in via di sviluppo dove le *Big Pharma* non hanno un forte interesse ad estendere le loro vendite.

Nel 2009 uno studio ha rilevato i potenziali effetti dell'introduzione della *data exclusivity* in Thailandia⁴⁷⁷, ai tempi avanzata dagli Stati Uniti nella proposta di un accordo di libero scambio. L'analisi ha sottolineato che nel 2003, la disponibilità di generici ha contribuito a risparmiare il 104,5% o 517 milioni di dollari rispetto a quanto il sistema thailandese avrebbe speso in presenza di soli farmaci originali e che gli equivalenti hanno garantito un incremento dell'accessibilità pari al 53,6%. Secondo lo studio, con l'implementazione di un regime di *data exclusivity* si verificherebbe sicuramente un ritardo nel beneficio in termini di risparmio e di accessibilità garantito dalla vendita di generici, ma l'entità di questo effetto dipenderebbe anche dalla previsione di altre misure nazionali quali le *policy* farmaceutiche, i regimi dei prezzi, di rimborsabilità e di sostituibilità. I ricercatori hanno elaborato una stima dell'aumento dei costi nel caso di introduzione della *data exclusivity*: l'incremento sarebbe pari a 6,2 milioni di dollari per un anno di estensione dell'esclusività, fino ad arrivare a 5,2 miliardi di dollari per dieci anni;

⁴⁷⁴ G. CHAKRABARTI, op.cit.

⁴⁷⁵ UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME – UNDP, *2023 Global Multidimensional Poverty Index (MPI): Unstacking global poverty: Data for high impact action*, 2023, in cui si evidenzia anche la difficoltà nella lotta alla povertà soprattutto negli ultimi anni: «Globally, an array of challenges impedes poverty reduction—widespread inequality, political instability and conflict, a climate emergency, COVID-19 pandemic recovery, and cost of living and other crises».

⁴⁷⁶ L. DIEPENDAELE *et al.*, op.cit.

⁴⁷⁷ C. AKALEEPHAN *et al.*, *Extension of market exclusivity and its impact on the accessibility to essential medicines, and drug expense in Thailand: Analysis of the effect of TRIPS-Plus proposal*, in *Health Policy*, vol. 91, n. 2, 2009, pp. 174–82.

nel caso di una protezione di cinque anni sul modello americano l'aumento di spesa si collocherebbe tra i 146,3 e i 696,4 milioni di dollari.

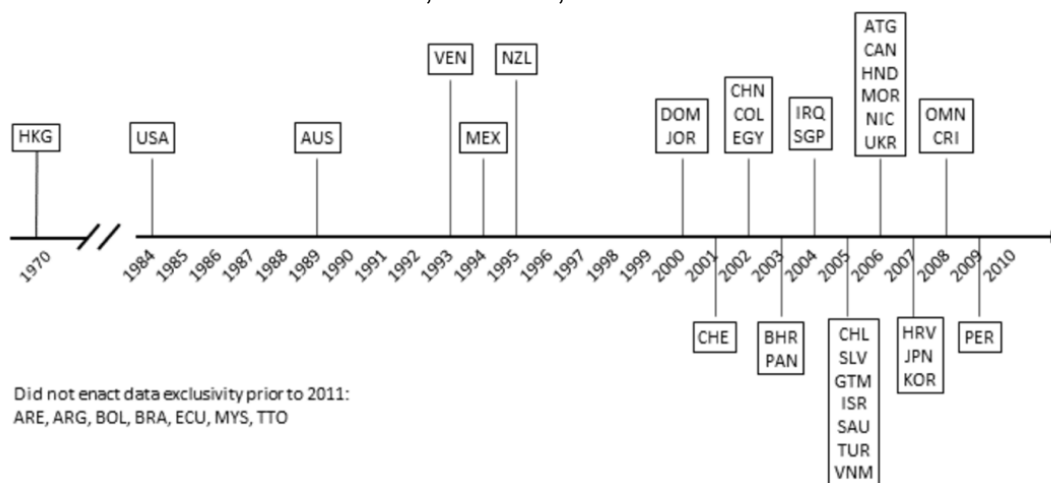


Figura 10: Timeline dell'introduzione della data exclusivity nei 42 Paesi analizzati. Fonte: M. Palmedo⁴⁷⁸.

Le conseguenze negative della *data exclusivity* sono al centro anche dello studio del *Global Development Policy Center* della Boston University⁴⁷⁹ del 2021 in cui è stato analizzato l'impatto dell'istituto sul prezzo al chilogrammo dei farmaci importati, prendendo in considerazione un gruppo di 42 Stati (Fig. 10). Pur rilevando le difficoltà nel valutare le conseguenze dell'introduzione di un simile regime a causa dei numerosi fattori che possono influire sui dati valutati, la ricerca è giunta alla conclusione che sussiste una significativa differenza nell'incremento annuale del prezzo delle importazioni farmaceutiche: nei Paesi privi di *data exclusivity* il tasso di crescita è pari a 3,9% annui, mentre in quegli ordinamenti che hanno introdotto il meccanismo, tale valore arriva a 7,6%. Ciò significa che nell'arco di 15 anni, i prezzi dei farmaci importati in un Paese privo di *data exclusivity* sono destinati a crescere del 78%, mentre in presenza di *data exclusivity* l'incremento sarebbe pari al 200%. Le analisi econometriche hanno tenuto in considerazione la ricchezza del Paese, la quantità di acquisti annuali, i livelli di spesa sanitaria e i valori della spesa *out-of-pocket*. Test ulteriori hanno consentito di misurare con maggiore precisione l'impatto della *data exclusivity*, confermando i risultati iniziali: nel complesso il tasso annuale di aumento dei prezzi dei farmaci nei Paesi con la *data exclusivity* risulta più alto di 2,4-4,5 punti percentili (Fig. 11).

Peraltro, anche nelle economie più sviluppate l'impatto della *data exclusivity* sull'accesso ai medicinali non è indifferente dal momento che porta a meccanismi che favoriscono l'applicazione di prezzi eccessivamente alti dei farmaci *branded*, senza la possibilità di disporre di versioni più economiche. Un esempio che mostra l'effetto della *data exclusivity* sui prezzi anche laddove non vi è copertura brevettuale è rappresentato dal caso della *colchicina*. Tale principio attivo è conosciuto e utilizzato da migliaia di anni per la cura della gotta (e pertanto non risulta brevettabile) e sin dal XIX secolo è alla base di numerosi medicinali

⁴⁷⁸ M. PALMEDO, *Evaluating the impact of data exclusivity on the price per kilogram of pharmaceutical imports*, in *GEGI Working Paper Series*, n. 048, Boston University Global Development Policy Center, 2021.

⁴⁷⁹ *Ibid.*

disponibili sul mercato. Ciò nonostante, nel 2009 la FDA statunitense ha approvato una domanda di autorizzazione presentata dall'azienda URL Pharma avente ad oggetto il farmaco in esame. In questo modo, all'azienda è stato garantito un periodo di *exclusivity* che le ha consentito di instaurare un regime monopolistico, costringendo gli altri produttori ad abbandonare il mercato e imponendo un aumento del 5.000% del prezzo precedentemente applicato⁴⁸⁰.

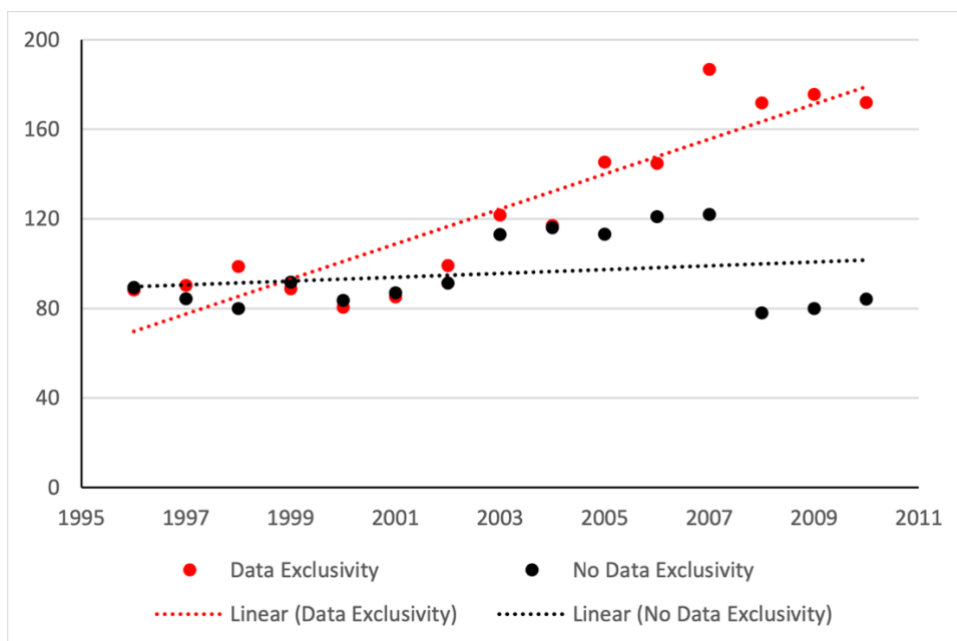


Figura 11: Prezzo medio al chilogrammo dei farmaci importati. Fonte: M. Palmedo⁴⁸¹.

La Commissione europea, si è visto, ha sottolineato con fermezza la necessità della concorrenza dei farmaci equivalenti e biosimilari sia in virtù dell'effetto positivo per i pazienti e per i sistemi sanitari in termini di disponibilità di trattamenti accessibili e di risparmio di spesa, sia in virtù dell'effetto sull'innovazione che l'ingresso dei generici provoca sul mercato farmaceutico. La Commissione «ha rilevato con preoccupazione che l'accesso dei pazienti a medicinali essenziali innovativi e a prezzi contenuti sia messo a rischio da una combinazione di i) prezzi molto elevati e insostenibili; ii) ritiri dal mercato o altre strategie aziendali da parte delle società farmaceutiche; e iii) limitato potere contrattuale delle autorità nazionali nei confronti di dette società farmaceutiche»⁴⁸². Le dinamiche di mercato e i meccanismi di protezione della proprietà intellettuale inoltre fanno sì che molte delle medicine che vengono immesse in commercio non costituiscano prodotti dotati di un valore terapeutico aggiuntivo rispetto alle cure disponibili. Il sistema sembra incentivare la produzione di sostanziali copie di farmaci già esistenti, appetibili per i consumatori dei Paesi ad alto reddito, e non sembra invece capace di fare fronte

⁴⁸⁰ G. CHAKRABARTI, op.cit.

⁴⁸¹ M. PALMEDO, op.cit.

⁴⁸² COMMISSIONE EUROPEA, *Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017): Le autorità europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti*, COM(2019) 17 final, 28 gennaio 2019.

alle esigenze delle fasce più povere della popolazione mondiale. Alcune gravi patologie diffuse nei Paesi in via di sviluppo non rappresentano un obiettivo sufficientemente proficuo per le grandi aziende farmaceutiche occidentali, che spesso si concentrano nella ricerca del prossimo *blockbuster* in grado di attirare il consumo delle economie più facoltose.

Nel contesto dell'Unione europea le istituzioni hanno più volte sottolineato il problema della disponibilità di terapie innovative e promettenti in tutti gli Stati membri: oggi a causa di meccanismi come la *data exclusivity* le nuove cure non sempre arrivano al paziente, generando diversi livelli di accesso ai medicinali per i cittadini dei diversi territori dell'UE. Come rileva la Commissione, «le aziende non sono obbligate a commercializzare un medicinale in tutti i paesi dell'UE; possono decidere di non commercializzare o di ritirare i propri prodotti da uno o più paesi»⁴⁸³ senza che questo infici minimamente la copertura dell'esclusiva. Dal momento che in Europa l'esclusività – e dunque il divieto di approvare generici – vale per tutto il territorio senza che via sia l'obbligo di commercializzare il farmaco in tutti gli Stati membri, si verificano di frequente situazioni in cui un medicinale rimane inaccessibile in taluni Paesi fino alla scadenza del periodo di protezione e l'ingresso nel mercato dei generici.

Come si è visto, l'accesso ai medicinali è anche compromesso dall'assenza di un coordinamento della *data exclusivity* con le eccezioni previste nel sistema brevettuale. Se da un lato le istituzioni internazionali promuovano il ricorso di strumenti di *compulsory licensing* da parte degli Stati a basso o medio reddito per far fronte ad alcune gravi crisi sanitarie (lo si è visto con la recente pandemia di Covid-19), dall'altro lato, meccanismi come la *data exclusivity* impediscono di portare a compimento questi progetti⁴⁸⁴. Il problema è emerso persino in Unione europea con il caso della Romania che nel 2016 ha valutato la concessione di una licenza obbligatoria per il farmaco *sofosbuvir* per la cura dell'epatite C. Il prodotto era commercializzato in Europa dalla sola azienda *originator* per un prezzo di circa 50.000 euro per un trattamento di 12 settimane. I tentativi della Romania di ottenere la possibilità di derogare alla tutela brevettuale sono stati resi vani dalla *data exclusivity*, che sarebbe scaduta solo nel 2024.

In conclusione, è necessario sottolineare nuovamente l'importanza di una tempestiva disponibilità dei medicinali generici nel mercato farmaceutico, specialmente dei Paesi in via di sviluppo, ma anche nelle economie più avanzate. I farmaci equivalenti rappresentano un asset fondamentale non solo dal punto di vista dell'accesso alle cure, ma anche una garanzia per l'innovatività nel settore dei medicinali. Storicamente, copiare è sempre stato il primo passo per l'innovazione⁴⁸⁵, tanto che si può ritenere che la vita dell'umanità è basata sul

⁴⁸³ COMMISSIONE EUROPEA, *Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Strategia farmaceutica per l'Europa*, COM(2020) 761 final, 2020.

⁴⁸⁴ Per esempio, nel 2022 è stata adottata in seno all'Organizzazione mondiale del commercio *Ministerial decision on the TRIPS agreement adopted on 17 June 2022* (WT/L/1141 #WT/MIN(22)/30) che stabilisce al quarto paragrafo: «Recognizing the importance of the timely availability of and access to COVID-19 vaccines, it is understood that Article 39.3 of the Agreement does not prevent an eligible Member from enabling the rapid approval for use of a COVID-19 vaccine produced under this Decision».

⁴⁸⁵ S. RAGAVAN, *The significance of the data exclusivity and its impact on generic drugs*, in *Journal of Intellectual Property Studies*, vol. 1, n. 1, 2017.

free-riding in tutti i suoi aspetti economici, culturali, scientifici: ognuno di noi fa affidamento sui frutti dell'attività altrui⁴⁸⁶.

3.3. Prospettive e soluzioni alternative

Dall'analisi del sistema della *data exclusivity* contenuta nei precedenti paragrafi emerge la necessità di ripensare questo istituto. Si tratta di un meccanismo che sotto diversi profili si mostra inadeguato a fornire una risposta positiva alle istanze dell'industria farmaceutica e che al contempo rappresenta un fattore lesivo di uno dei beni più importanti dell'umanità, ossia la salute.

Il legislatore dell'Unione europea con la Proposta di Riforma della legislazione farmaceutica dell'aprile 2023 (vedi *supra* Capitolo 2, par. 3.3) ha dato un impulso alla discussione attorno all'esigenza di rivedere il sistema, alla luce soprattutto dei cambiamenti economici e sociali degli ultimi decenni. Sebbene dalla Commissione sia giunta una proposta di apparente riduzione della durata della *data exclusivity*, nel complesso la normativa non sembra abbandonare l'idea che questo strumento sia indispensabile ai fini dell'incentivazione dell'attività dell'industria farmaceutica. Si tratta però di un'occasione per ravvivare la discussione attorno alle misure alternative che da tempo la dottrina avanza nell'ottica di sostituire un meccanismo tanto problematico come la *data exclusivity*.

Anzitutto, si può pensare di mantenere il sistema attuale, implementando però alcune modifiche che consentano di fronteggiare le principali conseguenze negative. A tale proposito, un primo passo potrebbe essere costituito dalla riduzione della durata della protezione attualmente in vigore. Questo approccio sarebbe certamente opportuno nell'Unione europea dove l'esclusività è la più lunga a livello globale e dove sarebbe quantomeno auspicabile un allineamento con il più breve regime statunitense. Anche negli Stati Uniti numerosi autori propongono di abbassare la durata della protezione garantita ai nuovi medicinali biologici in seguito alla promulgazione del BPCIA nel 2009. La legge ha infatti stabilito per questa categoria di prodotti un'esclusività di 12 anni, molto superiore rispetto ai cinque previsti per la *new chemical exclusivity*.

Nell'ottica di un miglioramento dell'attuale regime, un altro suggerimento della dottrina è quello di introdurre una deroga alla protezione dei dati nel caso di concessione di una licenza obbligatoria per consentire il funzionamento di questo istituto anche laddove il farmaco sia ancora soggetto all'esclusiva regolatoria. La sopracitata Proposta della Commissione UE include una clausola di questo tipo, con l'auspicio che non venga intaccata dalle discussioni e deliberazioni che seguiranno nel processo legislativo europeo. La dottrina poi ritiene che possano essere utili anche l'introduzione di: una deroga alla *data exclusivity* qualora il prodotto sia già coperto da un brevetto (l'esclusività si trasformerebbe così in uno strumento applicabile solo per quei farmaci altrimenti privi di protezione); un meccanismo di *compulsory licensing* specifico per la *data*

⁴⁸⁶ L. DIEPENDAELE *et al.*, *op.cit.*

exclusivity; un adeguamento della data di inizio dell'esclusività che tenga conto della prima registrazione del farmaco a livello mondiale⁴⁸⁷.

Tutte queste proposte potrebbero limitare taluni dei danni provocati dalla *data exclusivity*, ma non si tratta di soluzioni a lungo termine in grado di affrontare i profondi problemi strutturali del sistema. Vi sono però anche alcuni autori che si sono spinti a immaginare dei meccanismi del tutto alternativi alla *data exclusivity*, nella speranza che i legislatori finalmente abbandonino questo tipo di previsioni.

3.3.1. *Cost-sharing*

L'approccio del *cost-sharing* era stato inserito in una delle proposte statunitensi nelle fasi preliminari della negoziazione sull'Accordo TRIPS quale opzione alternativa all'introduzione della *data exclusivity* nei Paesi membri dell'OMC. In quel contesto, nei *draft* successivi tale riferimento era venuto meno e in ultima istanza anche la *data exclusivity* non è stata espressamente richiesta dal testo finale del Trattato.

Il *compensatory liability regime* mira a fornire una soluzione al problema del *free-riding*, ossia all'asserito fallimento del mercato che si verifica quando i produttori di generici sfruttano i risultati delle sperimentazioni cliniche del titolare del farmaco originale per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio in maniera più veloce e meno costosa. Secondo questa soluzione, l'*originator* dovrebbe essere premiato con un breve periodo di immunità dalle imitazioni del nuovo farmaco, seguito da un periodo più lungo durante il quale gli altri produttori potrebbero liberamente entrare nel mercato con la vendita di equivalenti o *follow-on* solo dopo aver pagato una *royalty* alla prima azienda, in modo da compensare i costi di ricerca e sviluppo sostenuti per poter dimostrare la sicurezza e l'efficacia del prodotto⁴⁸⁸.

Secondo la dottrina questa alternativa si rivelerebbe specialmente utile per i Paesi in via di sviluppo, come controproposta alle pressioni occidentali per l'introduzione della *data exclusivity*. Il calcolo dell'importo da versare all'*originator* dovrebbe tenere conto: dei costi verificabili degli studi preclinici e clinici; di una stima ragionevole della probabile quota di mercato globale di quello specifico Stato; del valore dei profitti generati dal prodotto. Si potrebbero altresì considerare un *risk premium* per coprire gli eventuali fallimenti riscontrati nelle fasi iniziali della ricerca e una forma compenso come beneficio dell'ingresso anticipato nel mercato⁴⁸⁹.

Un problema che si potrebbe riscontrare con questo approccio è il rischio di sovracompensazione, sebbene il meccanismo non debba necessariamente essere inteso come una mera forma di risarcimento per il mancato guadagno, ma possa essere visto come un sistema premiale in aggiunta al brevetto⁴⁹⁰. In

⁴⁸⁷ Queste proposte provenienti da diversi autori sono state raccolte da P. ANDANDA, *Managing intellectual property rights over clinical trial data to promote access and benefit sharing in public health*, in *International Review of Intellectual Property and Competition Law*, vol. 44, n. 2, 2013, pp. 140–77.

⁴⁸⁸ J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴⁸⁹ R. WEISSMAN, *Data Protection: Options for Implementation*, in *Negotiating health: Intellectual property and access to medicines* a cura di Pedro Roffe, Geoff Tansey, David Vivas-Eugui, Earthscan, 2006, pp. 151-78, citato da J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴⁹⁰ J.H. REICHMAN, op.cit.

ogni caso, la dottrina suggerisce l'introduzione di un tetto massimo all'importo aggregato delle *royalty* ricevute, nonché una deroga al regime di compensazione in quei territori in cui l'*originator* gode di un valido brevetto⁴⁹¹.

Il meccanismo inoltre sembra focalizzarsi solamente sul problema del *free-riding* senza tenere in considerazione altri profili. Questo emergerebbe in particolare nell'ipotesi in cui successivamente alla commercializzazione del nuovo medicinale non vi fosse alcun altro produttore interessato ad entrare nel mercato: in questo caso, l'*originator* si troverebbe a sostenere tutti i costi richiesti dalle sperimentazioni. Inoltre, si dovrebbe prima trovare una soluzione alla tipica riluttanza dell'industria farmaceutica a divulgare i propri dati finanziari, specialmente per quanto concerne i reali costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo⁴⁹².

3.3.2. Dati clinici come beni pubblici

La proposta più dirompente è stata elaborata da J.H. Reichman⁴⁹³, il quale suggerisce di rivalutare completamente il sistema attuale sulla base della considerazione che le sperimentazioni cliniche sono un bene pubblico. L'autore si interroga sulla congruità dell'attuale sistema in cui il settore privato è chiamato a sostenere la spesa per i *clinical test data* ed elabora una soluzione a lungo termine che razionalizza lo status di questi dati sotto il profilo di economia politica, eliminando il rischio di *free-riding*, ma anche il bisogno di stabilire forme di proprietà intellettuale che ne prevenzano la divulgazione.

Reichman evidenzia che le informazioni generate dagli studi clinici dei farmaci sono un bene pubblico in senso economico in quanto tutti i cittadini ne possono beneficiare senza che il loro valore sia ridotto. Ciò nonostante, l'attuale sistema accolla alle aziende private l'onere dei *trial*, rendendone i risultati artificialmente scarsi ed escludibili, un approccio che sembra ignorare i principi di economia che insegnano che l'offerta privata di beni pubblici sia sempre sottodimensionata. Secondo l'autore questo fallimento del mercato può essere superato se si trasferisce una porzione dei costi delle sperimentazioni dei nuovi farmaci al settore pubblico, nell'ottica di una razionalizzazione della distribuzione di medicinali e di una riduzione dei loro prezzi per i consumatori. Una simile riforma consentirebbe di sfruttare le economie di scala e di scopo nell'ambito della sperimentazione, limitando le inutili ripetizioni e consentendo ai ricercatori di interpretare e comparare i risultati di diversi test.

A tale proposito sarebbe necessario rimuovere il legame tra i promotori della sperimentazione e gli sperimentatori mediante l'istituzione di un'agenzia indipendente deputata alla conduzione degli studi clinici. In questo modo le aziende farmaceutiche non sarebbero tenute a finanziare direttamente i ricercatori impegnati nella valutazione dei loro prodotti, come accade adesso, ma gli scienziati opererebbero in seno all'agenzia finanziata dallo Stato, eventualmente con fondi ricavati direttamente dall'industria. Questa separazione consentirebbe di attenuare i problemi di conflitto di interessi e garantirebbe un'elaborazione oggettiva dei risultati con maggiore trasparenza. Reichman

⁴⁹¹ R. WEISSMAN, op.cit. citato da J.H. REICHMAN, op.cit.

⁴⁹² P. ANDANDA, op.cit.

⁴⁹³ J.H. REICHMAN, op.cit. sulla cui ricostruzione si basa il seguente paragrafo.

peraltro avverte che, sebbene alcuni benefici si potrebbero raggiungere anche tramite il finanziamento di questo sistema ad opera delle aziende farmaceutiche, la migliore soluzione sarebbe quella di spostare complessivamente l'onere finanziario sul settore pubblico.

Con l'introduzione di questo sistema si potrebbe pervenire ad un significativo calo dei prezzi dei medicinali garantendo un più ampio accesso anche per quelle fasce di popolazione con redditi bassi che non possono permettersi gli elevati prezzi dei farmaci in regime di monopolio.

Eliminato l'attuale «*lottery-like environment*» il sistema di finanziamenti pubblici potrebbe essere progettato per premiare quelle linee di ricerca che promettano maggiori innovazioni soprattutto in quei settori che rappresentano bisogni terapeutici insoddisfatti. Si può inoltre ipotizzare la creazione di un mercato secondario di *Remedial Improvers*, con un registro degli studi sfociati in risultati negativi che potrebbero però trasformarsi in nuove opportunità di ricerca per altri soggetti.

Secondo l'impostazione di Reichman gli Stati dovrebbero finanziare le sperimentazioni cliniche ai massimi livelli consentiti da una prudente politica fiscale, ma nulla richiede che sia il governo a condurre materialmente la ricerca tramite un'agenzia specializzata, anche se questa rimane una possibilità.

Almeno una parte del costo degli studi dovrebbe essere coperta dall'industria, indipendentemente dalle capacità fiscali dello Stato: in questo modo si stabilirebbe un disincentivo alla ricerca con riferimento a farmaci con un basso valore terapeutico aggiunto o con scarse possibilità di applicazione clinica. Si potrebbe instaurare un meccanismo di indennizzi statali progressivamente più alti in relazione al potenziale terapeutico dimostrato dal prodotto, incoraggiando le aziende a selezionare solo le medicine più promettenti per la sottoposizione alla fase clinica finanziata dallo Stato. Le imprese rimarrebbero comunque libere di condurre i propri studi, laddove non risultassero idonee a beneficiare dell'intervento governativo.

Trasformare i *trial* clinici da un bene privato escludibile a un bene pubblico non escludibile sarebbe un progetto che richiederebbe un'implementazione graduale. Reichman ne suggerisce un'adozione progressiva: (i) il primo passaggio sarebbe la separazione della promozione e della conduzione degli studi, tramite l'introduzione di un programma di sperimentazione statale che si occupi della supervisione dei test e della divulgazione dei risultati; (ii) il programma dovrebbe condurre alcuni progetti "pilota" aventi ad oggetti medicinali che promettano un significativo beneficio sociale; (iii) sarebbe infine necessaria la valutazione di questi progetti dopo un certo periodo di tempo per identificare i costi e i benefici delle sperimentazioni pubbliche, tenendo in considerazione che gli effetti positivi sulla complessiva *supply chain* si rivelerebbero sempre maggiori in corrispondenza di un aumento della capacità dello Stato di assorbire tali costi.

Conclusioni

Nel presente scritto si è cercato di ricostruire l'istituto della *data exclusivity*, la cui natura, oggetto e giustificazione rimangono temi assai controversi nonostante siano trascorsi quasi quattro decenni dalla sua introduzione nell'ordinamento europeo e in quello statunitense. Il meccanismo esaminato comporta la concessione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale di un periodo di esclusività durante il quale le aziende *competitor* non possono ottenere l'approvazione delle versioni equivalenti del farmaco sulla base della sola dimostrazione della bioequivalenza, dunque facendo affidamento sul profilo di sicurezza ed efficacia del prodotto originale. In questo senso, il meccanismo esaminato si pone come rigoroso ostacolo nelle dinamiche concorrenziali tra i produttori di farmaci c.d. originali e i produttori di farmaci generici, rappresentando una significativa limitazione all'accesso ai medicinali e, più in generale, alla tutela del diritto alla salute.

Dall'analisi del processo di sviluppo e ricerca dei farmaci si è avuto modo di osservare l'entità e l'importanza che rivestono le sperimentazioni cliniche nel percorso che porta dalla *drug discovery* all'autorizzazione del medicinale e di conoscere il contesto nel quale si inserisce l'istituto della *data exclusivity*. Considerando la dimensione che ha assunto il mercato globale dei farmaci, si è rilevato come i *trial* rappresentino oggi un fondamentale *asset* delle moderne economie. Si è altresì osservato che in alcuni ordinamenti, come quello italiano, le versioni generiche dei medicinali faticano ad essere accettate dagli operatori sanitari e dai pazienti come valide alternative ai prodotti di riferimento, nonostante la comunità scientifica sostenga con fermezza la loro sostituibilità.

Un più approfondito esame della *data exclusivity* è stato reso possibile grazie ad un'indagine della normativa vigente nell'ordinamento dell'Unione europea e in quello statunitense. Si è osservato come, a livello europeo, dall'introduzione dell'esclusività nel 1986 si è passati nel corso degli anni ad un regime assai favorevole all'industria farmaceutica, con una protezione di alme no dieci anni garantita ai titolari di nuovi medicinali. Tramite un esame comparatistico con l'ordinamento statunitense si sono potute osservare le principali differenze e le somiglianze tra i due sistemi. Il confronto risulta particolarmente interessante se si considera che gli Stati Uniti sono stati il primo ordinamento ad introdurre una simile disciplina con l'*Hatch-Waxman Act* del 1984 e che oggi, insieme all'UE, sono tra i principali sostenitori della diffusione di questo meccanismo su scala globale.

Nel contesto europeo, peraltro, è stata analizzata la recente Proposta della Commissione europea di riforma della legislazione farmaceutica che, tra le numerose novità, contiene anche una significativa revisione dell'istituto in esame. Le reazioni dell'industria farmaceutica a tale proposito sono state eterogenee: se, da un lato, i produttori di farmaci "originali" si sono opposti alla riduzione del periodo di esclusiva dagli attuali dieci agli otto anni previsti nella riforma, dall'altro lato, l'industria dei generici ha salutato con favore tale diminuzione, sottolineando tuttavia che tramite i meccanismi di proroghe dell'esclusività proposti dalla Commissione, con il nuovo regime le aziende potrebbero arrivare addirittura a godere di dodici anni di monopolio.

Sul piano internazionale è stato esaminato nello specifico l'articolo 39(3) TRIPS e la sua discussa portata. Secondo alcune ricostruzioni la norma rende obbligatoria l'introduzione della *data exclusivity* per gli Stati firmatari, ma l'analisi del dato letterale e del processo di negoziazione del Trattato dimostrano che al contrario non sia ricavabile un simile dovere. Ciononostante, Stati Uniti ed Unione europea da diversi decenni hanno promosso la diffusione dell'istituto su scala globale tramite la stipulazione di numerosi accordi di libero scambio, specialmente con Paesi a basso e medio reddito.

Nell'ultima parte dell'elaborato sono state analizzate la natura e l'oggetto della *data exclusivity*, rendendo conto della difficoltà di una sua collocazione sistematica. È stato altresì osservato che le principali giustificazioni teoriche sollevate dai sostenitori dell'istituto si rivelano nella maggior parte dei casi insufficienti a suffragare la necessità di questa forma di esclusività. Numerosi studi e diverse osservazioni mettono in rilievo come la *data exclusivity* non costituisca un adeguato incentivo all'innovazione farmaceutica e nemmeno uno strumento opportuno ai fini del recupero dell'investimento in R&S effettuato dall'azienda titolare del medicinale originale.

In diverse parti del presente scritto è stato inoltre evidenziato l'impatto negativo che un simile regime provoca all'accesso ai medicinali e al diritto alla salute. La concessione di un periodo di monopolio al titolare dell'autorizzazione di un farmaco, ulteriore e autonomo rispetto alle esistenti forme di privativa brevettuale, provoca un ritardo delle dinamiche concorrenziali che contribuiscono all'abbassamento dei prezzi dei prodotti. L'ingresso nel mercato delle versioni equivalenti del farmaco rappresenta infatti una fonte di notevole risparmio per i pazienti e per i sistemi sanitari. Le conseguenze negative di questo meccanismo appaiono molto più accentuate nelle realtà economicamente più deboli: i Paesi in via di sviluppo, che in molti casi sono quelli più colpiti dalla diffusione di patologie difficilmente curabili, dipendono fortemente dalla distribuzione di farmaci equivalenti, i cui prezzi inferiori garantiscono la possibilità di accedere alle terapie anche per le fasce più vulnerabili della popolazione.

Il sistema, peraltro, si dimostra eccessivamente rigido e incapace di fare fronte alle esigenze di tutela dell'interesse della salute. L'assenza di meccanismi di deroga, perlomeno in presenza di situazioni di emergenza, come è il caso delle licenze obbligatorie nel sistema brevettuale, rende l'istituto della *data exclusivity* un'insuperabile barriera negli sforzi dei *policymaker* di raggiungere un più adeguato bilanciamento tra le istanze dell'industria e le esigenze della collettività.

Le conseguenze della *data exclusivity* sulla disponibilità e sull'abbordabilità dei medicinali, oltre che sull'innovazione farmaceutica, suggeriscono una necessaria revisione dell'istituto da parte dei legislatori. Tra le soluzioni alternative elaborate dalla dottrina – oltre alle proposte di limitate modifiche dell'attuale sistema, in grado di colmare le principali lacune – particolare attenzione merita anzitutto il sistema di *cost-sharing*. Tale regime consentirebbe all'azienda *originator* di recuperare l'investimento in ricerca e sviluppo grazie al versamento di un contributo da parte dei produttori di generici, in sostituzione dell'attuale concessione di un periodo di esclusiva. Un progetto più radicale è quello promosso da Jerome H. Reichman, il quale propone di riconoscere ai dati clinici il valore di beni pubblici e di adottare di conseguenza un sistema pubblico

di gestione delle sperimentazioni, in grado di risolvere all'origine molti dei problemi individuati nell'attuale meccanismo di *data exclusivity*.

Quello di Reichman rappresenta un progetto di riforma molto ambizioso, ma mostra al contempo che, di fronte a radicati problemi strutturali dell'attuale panorama normativo, è necessario avere il coraggio di reinventare il sistema nel suo complesso. La volontà dei legislatori di implementare modifiche così radicali alla legislazione esistente non è facile da reperire, specialmente di fronte alle pressioni di un'industria privata con un peso economico sempre crescente. Tuttavia, si deve osservare come alcuni dei fenomeni che hanno contrassegnato gli ultimi anni, in particolare la pandemia di Covid-19 e le difficoltà socioeconomiche emerse nella gestione delle conseguenze di questa crisi sanitaria, hanno sollevato l'attenzione del pubblico e dei *policymaker* su alcuni temi di cruciale importanza, come la tutela della salute e l'accesso globale alle cure, ma anche l'impatto della normativa esistente, specie dell'ambito della proprietà intellettuale, sulla cura di fondamentali interessi della collettività. La pandemia ha messo in rilievo il carattere "democratico" delle malattie, che non conoscono confini territoriali o distinzioni di qualsiasi genere, ma che richiedono invece uno sforzo condiviso e una cooperazione globale.

Bibliografia

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Comitato etico*. toolbox.eupati.eu/resources/comitato-etico-ce/?lang=it.

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Sviluppo preclinico: tipi di studio preclinico (non clinico)*, 8 luglio 2015. toolbox.eupati.eu/resources/sviluppo-preclinico-tipi-di-studio-preclinico-non-clinico/?lang=it.

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Realizzare un farmaco. Fase 1: Pre-scoperta*, 3 agosto 2015. toolbox.eupati.eu/resources/realizzare-un-farmaco-fase-1-pre-scoperta/?lang=it.

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Realizzare un farmaco. Fase 8: studi di conferma*, EUPATI Toolbox, 3 agosto 2015. toolbox.eupati.eu/resources/realizzare-un-farmaco-fase-8-studi-di-conferma/?lang=it.

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Principi fondamentali della farmacologia*, EUPATI Toolbox, 29 settembre 2015. toolbox.eupati.eu/resources/principi-fondamentali-della-farmacologia/?lang=it.

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Genotoxicity study*, EUPATI Toolbox, 27 marzo 2020. toolbox.eupati.eu/glossary/genotoxicity-study/

ACCADEMIA EUROPEA DEI PAZIENTI SULL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA – EUPATI, *Tossicocinetica*, EUPATI Toolbox, 17 agosto 2020. toolbox.eupati.eu/glossary/tossicocinetica/?lang=it#

S. ADAMINI, H. MAARSE, E. VERSLUIS, D.W. LIGHT, *Policy making on data exclusivity in the European Union: From industrial interests to legal realities*, in *Journal of Health Politics Policy and Law*, vol. 34, n. 6, 2009, pp. 979–1010.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Clinical Trials in Human Medicines*. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Data Exclusivity*. www.ema.europa.eu/en/glossary/data-exclusivity.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Good Pharmacovigilance Practices*. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Market exclusivity*, www.ema.europa.eu/en/glossary/market-exclusivity.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Guideline on the investigation of bioequivalence*, Comitato per i medicinali per uso umano, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, 2010.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure*, Comitato per i medicinali per uso umano, EMA/CHMP/287710/2014 – Rev. 6, 2014.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use*. Version 1.4, EMA/90915/2016, 2018.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Dal laboratorio al paziente: il viaggio di un medicinale valutato dall'EMA*, EMA/103813/2018 Rev. 1, 2020.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Non-clinical guidelines*, 13 maggio 2020. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical-guidelines.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Paediatric-use marketing authorisations*, 13 maggio 2020. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Compassionate use*, 11 ottobre 2022. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Market exclusivity: Orphan medicines*, 8 Novembre 2022. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/orphan-medicines/market-exclusivity-orphan-medicines.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Clinical Trials Regulation*, 23 febbraio 2023. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Transparency*, 5 giugno 2023. www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/transparency.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI, *Cosentyx*, 30 agosto 2023. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx.

AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI E COMMISSIONE EUROPEA, *Medicinali biosimilari nell'UE: Guida informativa per gli operatori sanitari*, 2019.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Accesso precoce al farmaco e uso off-label*. www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-precoce-uso-off-label.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*, www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Farmaci attualmente carenti*. www.aifa.gov.it/farmaci-attualmente-carenti.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Farmaci orfani*. www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-orfani.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La sperimentazione clinica dei farmaci*.
www.aifa.gov.it/web/guest/sperimentazione-clinica-dei-farmaci.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Medicinali omeopatici*.
www.aifa.gov.it/web/guest/medicinali-omeopatici.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Modifiche, rinnovi e decadenze delle AIC*.
www.aifa.gov.it/web/guest/modifiche-rinnovi-e-decadenze-delle-aic.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Procedura di autorizzazione di mutuo riconoscimento e decentrata*, www.aifa.gov.it/web/guest/procedura-di-autorizzazione-di-mutuo-riconoscimento-e-decentrata.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Procedura di autorizzazione nazionale*.
www.aifa.gov.it/web/guest/procedura-di-autorizzazione-nazionale.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Sistema europeo Eudravigilance*.
www.aifa.gov.it/sistema-europeo-eudravigilance.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *EMA: Obbligatoria la pubblicazione dei dati sugli studi clinici*, 26 giugno 2014, www.aifa.gov.it/-/ema-obbligatoria-la-pubblicazione-dei-dati-sugli-studi-clinici.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO - UFFICIO INFORMAZIONE MEDICO SCIENTIFICA, *Medicinali equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia: Un viaggio alla scoperta delle regole per autorizzare un medicinale equivalente (generico)*, 2015.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari*, 2018.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Atlante delle disuguaglianze sociali nell'uso dei farmaci per la cura delle principali malattie croniche*, 2021.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *La Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia: 20° Rapporto Nazionale - Anno 2023*, 2023.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *FAQ - Farmaci equivalenti*, luglio 2023.
www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-farmaci-equivalenti.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO - OSSERVATORIO NAZIONALE SULL'IMPIEGO DEI MEDICINALI, *L'uso dei farmaci in Italia: Rapporto Nazionale Anno 2022*, 2023.

C. AKALEEPHAN, S. WIBULPOLPRASERT, R. SAKULBUMRUNGSIL, P. LUANGRUANGRONG, A. JITRAKNATHEE, A. AEKSAENGSRISRI, S. UDOMAKSORN, V. TANGCHAROENSATHIEN, S. TANTIVESS, *Extension of market exclusivity and its impact on the accessibility to essential medicines, and drug expense in Thailand: Analysis of the effect of TRIPS-Plus proposal*, in *Health Policy*, vol. 91, n. 2, 2009, pp. 174–82.

P. ANDANDA, *Managing intellectual property rights over clinical trial data to promote access and benefit sharing in public health*, in *International Review of Intellectual Property and Competition Law*, vol. 44, n. 2, 2013, pp. 140–77.

L. ANGERAME, A. CICHETTI, M.G. DI PAOLO, G. PLUCHINO, *Il valore delle sperimentazioni cliniche in Italia: Report 2020*, ALTEMS Laboratorio Sul Management Delle Sperimentazioni Cliniche, 2021.

S.K. ASHENDEN, *Lead optimization*, in *The era of artificial intelligence, machine learning, and data science in the pharmaceutical industry*, Elsevier, 2021, pp. 103–17.

AUTORITÀ EUROPEA PER LA SICUREZZA ALIMENTARE, *Integratori alimentari*, 10 novembre 2022. www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/food-supplements#quadro-ue.

B.K. BAKER, *Ending drug registration apartheid: Taming data exclusivity and patent/registration linkage*, in *American Journal of Law & Medicine*, vol. 34, n. 2–3, 2008, pp. 303–44.

M. BARTOLONI, B. GOBBI, *Ricerca sui farmaci: l'Italia torna in pista, la posta è 800 milioni*, in *Sanità24 - Il Sole 24 Ore*, 7 febbraio 2023, www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-02-07/ricerca-farmaci-italia-torna-pista-posta-e-800-milioni-113512.php?uuid=AEoFIBjC.

N. BERTAGNOLLI, O. SARTOR, B.A. CHABNER, M.L. ROTHENBERG, S. KHOZIN, C. HUGH-JONES, D. REESE, M.J. MURPHY, *Advantages of a truly open-access data-sharing model*, in *The New England Journal of Medicine*, vol. 376, n. 12, 2017, pp. 1178–81.

V. BERTELÈ, *Omeopatia: Se la conosci la eviti*, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, 18 luglio 2019. www.marionegri.it/magazine/omeopatia-cosa-cura.

G. BINCOLETTO, *Protecting Clinical Trial Data with Data Exclusivity: A Comparative Legal Analysis*, in *EIPR*, v. 46, n. 8 (2024), p. 491-504.

H. BING, *TRIPS-Plus rules in international trade agreements and access to medicines: Chinese perspectives and practices*, in *GEGI Working Paper Series*, n. 049, Boston University Global Development Policy Center, 2021.

BIOBIDE, *The drug discovery process: what is it and its major steps*, blog.biobide.com/the-drug-discovery-process.

M. BONACCORSI, C. MARCIANO, *I padroni del vaccino. Chi vince e chi perde nella lotta contro il Covid-19*, Milano, Piemme, 2022.

S. BONINI, H. EICHLER, N. WATHION, G. RASI, *Transparency and the European Medicines Agency — Sharing of clinical trial data*, in *The New England Journal of Medicine* vol. 371, n. 26, 2014, pp. 2452–55.

P. BOULET, C. GARRISON, 'T H. ELLEN, *Data exclusivity in the European Union: Briefing document*, in *Medicines Law & Policy*, 2019.

E. CABALLERO-GARRIDO, N.M. MARTIN BLANCO, B. GRACIA MONEVA, *Preclinical regulatory approach before clinical development and marketing authorization of medicinal products in the European Union*, Agenzia spagnola dei Farmaci e dei Prodotti sanitari (AEMPS), 2019.

CAMERA DEI DEPUTATI, *Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità*, Temi dell'attività parlamentare XVII legislatura, 23 marzo 2018. [temi.camera.it/leg17/post/classificazione_dei_farmaci_e_regime_di_rimborsabilit_](http://temi.camera.it/leg17/post/classificazione_dei_farmaci_e_regime_di_rimborsabilit_t_).

L. CAPRINO, *Il farmaco, 7000 anni di storia: Dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma, Armando Editore, 2011.

G. CHAKRABARTI, *Need of data exclusivity: Impact on access to medicine*, in *Journal of Intellectual Property Rights*, vol. 19, n. 5, 2014, pp- 325–36.

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*, 2015.

COMMISSIONE EUROPEA, *FAQ: Protection against the Unlawful Acquisition of Undisclosed Know-How and Business Information (Trade Secrets)*, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. single-market-economy.ec.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/trade-secrets/faq-protection-against-unlawful-acquisition-undisclosed-know-how-and-business-information-trade_en.

COMMISSIONE EUROPEA, *Riforma della legislazione farmaceutica dell'UE. Medicinali a prezzi abbordabili, accessibili e innovativi*, <commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/reform-eu-pharmaceutical-legislation_it>.

COMMISSIONE EUROPEA, *Supplementary protection certificates for pharmaceutical and plant protection products*, Direzione generale del Mercato interno, dell'industria, dell'imprenditoria e delle PMI. single-market-economy.ec.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/patent-protection-eu/supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-and-plant-protection-products_en.

COMMISSIONE EUROPEA, *Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica a norma dell'articolo 29, paragrafi 1 e 2 della Direttiva 2001/83/CE - Marzo 2006*, 2006/C 133/05, 2006.

COMMISSIONE EUROPEA, *Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period*, Direzione generale per le Imprese e l'Industria, 2007.

COMMISSIONE EUROPEA, *Guidance on a new therapeutic indication for a well-established substance*, Direzione generale per le Imprese e l'industria, 2007.

COMMISSIONE EUROPEA, *Linea direttrice concernente aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio: riesame del periodo di esclusiva commerciale dei medicinali orfani*, 2008/C 242/07, 2008.

COMMISSIONE EUROPEA, *Linea direttrice su aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafi 1 e 3, del regolamento (CE) n. 141/2000: valutazione se un medicinale è simile a medicinali orfani autorizzati beneficianti di un'esclusiva di mercato e applicazione di deroghe a tale esclusiva di mercato*, 2008/C 242/08, 2008.

COMMISSIONE EUROPEA, *Pharmaceutical Sector Inquiry. Final Report*, Direzione generale della Concorrenza (DG COMP), 8 luglio 2009.

COMMISSIONE EUROPEA, *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe: Final report. European Commission, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs*, 2018.

COMMISSIONE EUROPEA, *Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo: Applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-2017): Le autorità europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti*, COM(2019) 17 final, 28 gennaio 2019.

COMMISSIONE EUROPEA, *Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Strategia farmaceutica per l'Europa*, COM(2020) 761 final, 2020.

COMMISSIONE EUROPEA, *Transition between national schemes and BPR-authorisations following active substance approvals*, CA-March14-Doc.5.1, 2020.

COMMISSIONE EUROPEA, *Commission staff working document: Report on the protection and enforcement of intellectual property rights in third countries*, SWD(2023) 153 final, 2023.

COMMISSIONE EUROPEA, *Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni. Riforma della legislazione farmaceutica e misure volte a contrastare la resistenza antimicrobica*, COM(2023) 190 final, 2023.

COMMISSIONE EUROPEA, *Questions and Answers on compulsory licensing*, 27 aprile 2023. ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_23_2456.

T. DE JONGH, A. RADAUER, S. BOSTYN, J. POORT, *Effects of supplementary protection mechanisms for pharmaceutical products*, Technopolis Group, 2018.

M. DE ROSA, M. BONI, S. DEVOTO, *Autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali – sancito dalla corte di giustizia UE il diritto di accesso al dossier registrativo*, Pharmadoc, 13 febbraio 2020. www.pharmadoc.it/autorizzazione-allimmissione-in-commercio-dei-medicinali-sancito-dalla-corte-di-giustizia-ue-il-diritto-di-accesso-al-dossier-registrativo/.

D. DI MARIA, *La Corte Europea: ok all'accesso alle informazioni sulle autorizzazioni per l'immissione in commercio dei medicinali*, Ius & Management, 24 gennaio 2020. iusmanagement.org/2020/01/27/la-corte-europea-ok-allaccesso-alle-informazioni-sulle-autorizzazioni-per-limmissione-in-commercio-dei-medicinali/.

J.A. DIMASI, H.G. GRABOWSKI, R.W. HANSEN, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*, in *Journal of Health Economics*, vol. 47, 2016, pp. 20–33.

L. DIEPENDAELE, J. COCKBAIN, S. STERCKX, *Raising the barriers to access to medicines in the developing world - The relentless push for data exclusivity*, in *Developing World Bioethics*, vol. 17, n. 1, 2016, pp. 11–21.

A. DURKIN, A. STA. MARIA, B. WILLMORE, A. KAPCZYNSKI, *Addressing the risks that trade secret protections pose for health and rights*, in *Health and Human Rights*, vol. 23, n. 1, 2021, pp. 129–44.

L.D. EDWARDS, A.J. FLETCHER, A.W. FOX, P.D. STONIER, *Principles and practice of pharmaceutical medicine*, 2° ed., Wiley, 2007.

EGUALIA, *Farmaceutica UE: ruolo centrale ai farmaci senza brevetto ma serve una nuova strategia industriale*, 27 aprile 2023. www.egualia.it/it/area-stampa/in-primo-piano/5241-farmaceutica-ue-ruolo-centrale-ai-farmaci-senza-brevetto-ma-serve-una-nuova-strategia-industriale.html.

EGUALIA, *Il mercato italiano dei farmaci generici – equivalenti. Dati gennaio – dicembre 2022*, 2023.

R. EISENBERG, *Patents, product exclusivity, and information dissemination: How law directs biopharmaceutical research and development*, in *Fordham Law Review*, vol. 72, n. 3, 2003, pp. 477–91.

R. EISENBERG, *The role of the FDA in innovation policy*, in *Michigan Telecommunications and Technology Law Review*, vol. 13, n. 2, 2007.

Etimologia: Farmaco, Vocabolario etimologico della lingua italiana, www.etimo.it/?term=farmaco.

EURACTIV, *How inflation has disrupted generic drugs market. European special report*, 2023.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS - EFPIA, *Intellectual Property*. www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/intellectual-property/.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS - EFPIA, *The pharmaceutical industry in figures: Key data*, 2018.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS - EFPIA, *EU pharma-legislation risks sabotaging Europe's life science industry putting European patients further away from the cutting-edge of healthcare. EFPIA Response to the publication of the EU pharma legislation*, 26 aprile 2023. www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/eu-pharma-legislation-risks-sabotaging-europe-s-life-science-industry-putting-european-patients-further-away-from-the-cutting-edge-of-healthcare/#.

C.R. FACKELMANN, *Clinical data, data exclusivity and private investment protection in Europe*, in *Pharmaceutical Innovation, Competition and Patent Law*, a cura di J. Drexler e N. Lee, Edward Elgar Publishing, 2013, pp. 141–82.

FARMINDUSTRIA, *Comunicato stampa su revisione legislazione farmaceutica europea*, 26 aprile 2023.

FARMINDUSTRIA, *Indicatori farmaceutici*, 2023.

G. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, Cacucci Editore, 2015.

F. GAESSLER, S. WAGNER, *Patents, data exclusivity, and the development of new drugs*, in *The Review of Economics and Statistics*, vol. 104, n. 3, 2022, pp. 571–86.

S. GAINOTTI, G. FLORIDIA, L. RIVA, C. PETRINI, *I comitati etici prima e dopo il Regolamento europeo 536/2014: Nuove opportunità e sfide per la ricerca in Italia*, in *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 35, n. 2, 2022.

M.E.C. GAMBA, F.R. BUENAVENTURA, M.D. VÁSQUEZ SERRANO, *Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia*, in *Buscando Remedio*, vol. 2, IFARMA, 2012.

J. GANGIL, G. THUNGA, R.K. NAGAICH, *Do intellectual property rights and data exclusivity encourage innovation in the pharmaceutical world?*, in *Systematic Reviews in Pharmacy*, vol. 1, n. 2, 2010, p. 190.

S. GARATTINI, *Brevettare la salute? Una medicina senza mercato*, Bologna, Il Mulino, 2022.

M. GARCÍA, *USMCA: Implications for patents and data protection*, Moeller, 18 dicembre 2018, moellerip.com/the-moeller-blog/usmca-implications-for-patents-and-data-protection-in-mexico/.

R. GATTA, *Sviluppo di un farmaco: come avviene e chi lo fa*, in collaborazione con S. Garattini, Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, 22 novembre 2022. www.marionegri.it/magazine/sviluppo-farmaco.

I.A. GHERGHESCU, M. BEGOÑA DELGADO-CHARRO, *The biosimilar landscape: An overview of regulatory approvals by the EMA and FDA*, in *Pharmaceutics*, vol. 13, n. 1, 2020, p. 48.

C. GIUA MARASSI, U.M. MUSAZZI, A. PEDRAZZINI, K. ENRICO, P. FREZARINE ROCCO, N. FLORIS, P. MINGHETTI, *Medicinali equivalenti in Italia: le ragioni della diffidenza di medici e farmacisti*, in *Giornale Italiano di Health Technology Assessment & Delivery*, vol. 11, n. 5, 2018, pp. 1–8.

GLOBALDATA HEALTHCARE, *Authorised generics: a poorly known pharma tactic to fend off competition*, *Pharmaceutical Technology*, 14 agosto 2019. www.pharmaceutical-technology.com/comment/generic-drugs-industry-2019/?cf-view.

H. GRABOWSKI, *Data exclusivity for new biological entities*, Duke University Department of Economics Working Paper, 2007.

H. GRABOWSKI, *Follow-on biologics: Data exclusivity and the balance between innovation and competition*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, n. 6, 2008, pp. 479–88.

GRUPPO DI COORDINAMENTO E CONSULTIVO PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE – CTAG, *Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice*, versione 02, in *The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10 - guidance documents applying to clinical trials*, Eudralex, 2023

J. HANCOCK, S. LUPKIN, *Drugmakers master rolling out their own generics to stifle competition*, KFF Health News, 5 agosto 2019. [kffhealthnews.org/news/drugmakers-now-masters-at-rolling-out-their-own-generics-to-stifle-competition/](https://www.kffhealthnews.org/news/drugmakers-now-masters-at-rolling-out-their-own-generics-to-stifle-competition/)

C. HAUG, *From patient to patient – Sharing the data from clinical trials*, in *The New England Journal of Medicine*, vol. 374, n. 25, 2016, pp. 2409–11.

A. HEER, *Patent linkage: balancing patent protection and generic entry*, DrugPatentWatch, 29 novembre 2017. www.drugpatentwatch.com/blog/patent-linkage-resolving-infringement/.

E. HICKEY, *We can only presume: Relationship between protection of commercial interests and general presumptions of confidentiality shrouded in mist as Court of Justice upholds European Medicines Agency disclosure of clinical study reports*, in *European Journal of Risk Regulation*, vol. 12, n. 4, 2021, pp. 871–78.

C. Ho, *Beyond patents: Protecting drugs through regulatory law*, in *Access to medicine in the global economy: International agreements on patents and related rights*, Oxford University Press, 2011, pp. 253–84.

E. HOEN, P. BOULET, B.K. BAKER, *Data exclusivity exceptions and compulsory licensing to promote generic medicines in the European Union: A proposal for greater coherence in European pharmaceutical legislation*, in *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, vol. 10, n. 1, 2017.

E. HOEN, *Protection of clinical test data and public health: A proposal to end the stronghold of data exclusivity*, in *Access to Medicines and Vaccines*, a cura di C.M. Correa e R.M. Hilty, Cham, Svizzera, Springer, 2021, pp. 183–200.

A.L. HOPKINS, M. WITTY, S. NWAKA, *Mission possible*, in *Nature*, vol. 449, n. 7159, 2007, pp. 166–69.

G. IANNI, S. ALVINO, *Sperimentazione clinica di medicinali per uso umano: Luci e ombre del nuovo regolamento UE*, Agenda Digitale, 15 marzo 2022. www.agendadigitale.eu/sanita/sperimentazione-clinica-di-medicinali-per-uso-umano-luci-e-ombre-del-nuovo-regolamento-ue/.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM), *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk*, Washington, DC, The National Academies Press, 2015.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). www.ich.org.

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS (IFPMA), *Data exclusivity: encouraging development of new medicines*, 2011.

IPD ANALYTICS, *Potential market exclusivity granted during U.S. regulatory approval process*, 23 dicembre 2021. www.ipdanalytics.com/post/potential-exclusivity-granted-during-us-regulatory-approval-process.

IRBM, *Hit to Lead*, ult. cons. 31 agosto 2023. www.irbm.com/drug-discovery/hit-to-lead/.

IRBM, *Lead optimization*, ult. cons. 31 agosto 2023. www.irbm.com/drug-discovery/lead-optimization/.

V. JUNOD, *Drug marketing exclusivity under United States and European Union law*, in *Food and Drug Law Journal*, vol. 59, n. 4, 2004, pp. 479–518.

V. JUNOD, *The interface between patent protection and data exclusivity: The issue of compulsory licensing in the public interest under Swiss law*, 29 gennaio 2019.

A. KAPCZYNSKI, *The right to medicines in an age of neoliberalism*, in *Humanity*, vol. 10, n. 1, 2019, pp. 79–107.

D. KIM, *Transparency policies of the European Medicines Agency: has the paradigm shifted?*, in *Oxford Medical Law Review*, vol. 25, n. 3, 2017, pp. 456–83.

D.B. KITCHEN, M. WOLF, *Hit-to-Lead in Drug Discovery*, *Drug Target Review*, 4 settembre 2016. www.drugtargetreview.com/article/33018/hit-to-lead-in-drug-discovery/.

B. LATWAL, A. CHANDRA, *Authorized generics vs. branded generics: a perspective*, in *Journal of Generic Medicines*, 2020

T. LEMMENS, C. TELFER. *Access to information and the right to health: The human rights case for clinical trials transparency*, in *American Journal of Law & Medicine*, vol. 38, 2012, pp. 63–112.

E. LENZI, *Tutela delle informazioni riservate nelle sperimentazioni cliniche*, Stefanelli & Stefanelli Studio Legale, 6 giugno 2022. www.studiolegalestefanelli.it/it/approfondimenti/tutela-delle-informazioni-riservate-nelle-sperimentazioni-cliniche/.

G. LEWIS, C. MILTON, R. SRINIVASAN, *Data exclusivity and market protection in the EU / EEA and UK*, J A Kemp, 20 settembre 2021. jakemp.com/en/briefings/data-exclusivity-and-market-protection-in-the-eu-eea-and-uk/.

E. LIETZAN, *The myths of data exclusivity*, in *Lewis & Clark Law Review*, vol.20, n. 91, 2015.

D.W. LIGHT, R. WARBURTON, *Demythologizing the high costs of pharmaceutical research*, in *BioSocieties*, vol. 6, n. 1, 2011, pp. 34–50.

R. MALPANI, *All costs, no benefits: How TRIPS-Plus intellectual property rules in the US-Jordan FTA affect access to medicines*, in *Oxfam Briefing Paper*, 2007.

E. MARDEN, *Open source drug development: A path to more accessible drugs and diagnostics?*, in *Minnesota Journal of Law, Science & Technology*, vol. 11, n. 1, 2010.

MÉDECINS SANS FRONTIÈRES (MSF), *Data exclusivity in international trade agreements: What consequences for access to medicines?*, Access Campaign, 2004.

MEDICINES FOR EUROPE, *Position Paper – The anti-competitive effects of patent linkage*, 2019.

MEDICINES FOR EUROPE, *Reaction to EU Pharmaceutical legislation: Timely and equitable access for patients and security of supply essential for reform*, 26 aprile 2023.

F. MENNITI-IPPOLITO, E. AIELLO, E. ARZENTON, *et al.*, *Erice manifesto 2022: On the surveillance of potential harms caused by food supplements in Europe*, in *Drug Safety*, vol. 46, n. 5, 2023, pp. 435–437.

MINISTERO DELLA SALUTE, *Prescrizione*, 10 febbraio 2006. www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3619&area=farmaci&menu=assfarm#:~:text=a%20prescrizione%20limitativa-,Medicinali%20senza%20obbligo%20di%20ricetta,passeggeri%20o%20di%20lieve%20entità.

MINISTERO DELLA SALUTE, *Periodo di transizione*, 23 aprile 2021. www.salute.gov.it/portale/biocidi/dettaglioContenutiBiocidi.jsp?lingua=italiano&id=3560&area=biocidi&menu=vuoto.

MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY – UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI, *Brevetto Europeo con effetto Unitario*, 12 settembre 2023. uibm.mise.gov.it/index.php/it/brevetti/brevetto-europeo-con-effetto-unitario.

MINISTERO DELLE IMPRESE E DEL MADE IN ITALY – UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI, *Mantenere un brevetto*. uibm.mise.gov.it/index.php/it/brevetti/vita-di-un-brevetto/mantenere-un-brevetto.

B.H. MUNOS, *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 8, n. 12, 2009, pp. 959–68.

MYMEDBOOK, *Come nasce un farmaco: dagli studi clinici alla farmacovigilanza*, 13 febbraio 2020. www.mymedbook.eu/come-nasce-un-farmaco/.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE MANAGEMENT RESEARCH AND EDUCATIONAL FOUNDATION, *Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation: A research Report by the National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation*, 2002.

G. NOCENTINI, *Fase 2*, Società italiana di Farmacologia - SIF Magazine, 26 maggio 2022. www.sifweb.org/sif-magazine/voci-di-supporto/fase-2.

E. NORFLEET, S.C. GAD, *Phase I Clinical Trials*, in *Clinical Trials Handbook*, a cura di S.C. Gad, John Wiley & Sons, 2009, pp. 245-54.

NOVARTIS, *Novartis receives two landmark European approvals for Cosentyx to treat patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*, 23 novembre 2015. www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-two-landmark-european-approvals-cosentyx-treat-patients-ankylosing-spondylitis-and-psoriatic-arthritis.

NOVARTIS, *Pharmaceutical compositions comprising secukinumab*, EP3912640A1, depositato 4 novembre 2011, pubblicato 24 novembre 2021. worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044906168/publication/EP3912640A1?q=pn%3DEP3912640A1.

NOVARTIS, *A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Secukinumab (AIN457) to examine the clinical efficacy and the NSAID-sparing effect of Secukinumab over 16 weeks in patients with ankylosing spondylitis (ASTRUM)*, EU Clinical Trials Register, 2015-004575-74, 2 ottobre 2020. www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004575-74/results#trialInformationSection.

NOVARTIS, *Novartis receives European approval for Cosentyx® as first and only IL-17A inhibitor for hidradenitis suppurativa*, 1 giugno 2023. www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-european-approval-cosentyx-first-and-only-il-17a-inhibitor-hidradenitis-suppurativa.

E. NOVELLINO, L.M. FUCELLA, D. BARONE, V. IADEVAIA, R. COLONNA, G. CAPONE, S. CAMMARATA, A. PISCITELLI, E. MENDITTO, V. ORLANDO, V. RUSSO, D. PUTIGNANO, P. VINCI, F. GUERRIERO, I. BOCCHI, V. CALDERAZZO, S. ROMANO, S. BONATO, F. DE TOMASI, *Il farmaco: Ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, FedOAPress, 2019.

OFFICE OF THE HIGH COMMISSIONER FOR HUMAN RIGHTS – OHCHR, *Access to medicines and the right to health. Special Rapporteur on the right to health*. www.ohchr.org/en/special-procedures/sr-health/access-medicines-and-right-health.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI, *VI Rapporto annuale OSSFOR. Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari*, 2023.

OSSERVATORIO NOMISMA, *Il sistema dei farmaci generici in Italia - 2021*, 2021.

M. PALMEDO, *Do pharmaceutical firms invest more heavily in countries with data exclusivity?*, in *Currents International Trade Law Journal*, vol. Summer 2013, 2013.

M. PALMEDO, *Evaluating the impact of data exclusivity on the price per kilogram of pharmaceutical imports*, in *GEGI Working Paper Series*, n. 048, Boston University Global Development Policy Center, 2021.

M. PALMEDO, *A strict IP rule in US Free Trade Agreements is associated with higher drug prices in importing countries*, Boston University Global Development Policy Center, 21 aprile 2021. www.bu.edu/gdp/2021/04/21/a-strict-ip-rule-in-us-free-trade-agreements-is-associated-with-higher-drug-prices-in-importing-countries/.

V. PANDOLFINI, *Il Regolamento n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche: finalità, elementi essenziali, attuazione*, Diritto Farmaceutico - Studio Legale Pandolfini, 10 ottobre 2022. diritto-farmaceutico.it/regolamento-536-2014-sperimentazioni-cliniche-finalita-elementi-essenziali-attuazione/.

V. PANDOLFINI, *La sperimentazione clinica non profit dopo il D.M. 30 novembre 2021*, Diritto Farmaceutico - Studio Legale Pandolfini, 12 ottobre 2022. diritto-farmaceutico.it/sperimentazione-clinica-non-profit-dopo-d-m-30-novembre-2011/.

V. PRASAD, S. MAILANKODY, *research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval*, in *JAMA Internal Medicine*, vol. 178, n. 10, 2018.

PREMIER CONSULTING, *What is 505(b)(2)?* premierconsulting.com/resources/what-is-505b2/.

P. PROCACCINI, *Licenze obbligatorie per farmaci e vaccini in caso di emergenza sanitaria*, Panorama Della Sanità, 20 luglio 2021. www.panoramasanita.it/2021/07/20/licenze-obbligatorie-per-farmaci-e-vaccini-in-caso-di-emergenza-sanitaria/.

S. RAGAVAN, *Data exclusivity: a tool to sustain market monopoly*, in *Jindal Global Law Review*, vol. 8, n. 2, 2017, pp. 241–60.

S. RAGAVAN, *The (re)newed barrier to access to medication: Data exclusivity*, in *Akron Law Review*, vol. 51, n. 4, 2017.

S. RAGAVAN, *The significance of the data exclusivity and its impact on generic drugs*, in *Journal of Intellectual Property Studies*, vol. 1, n. 1, 2017.

G.B. RAMELLO, *Intellectual property, social justice and economic efficiency: insights from law and economics*, in *Intellectual Property Law* a cura di A. Flanagan e M. Lillà Montagnani, Edward Elgar Publishing, 2010.

J.H. REICHMAN, *Rethinking the role of clinical trial data in international intellectual property law: the case for a public goods approach*, in *Marquette Intellectual Property Law Review*, vol. 13, n. 1, 2009, pp. 1–68.

S. RÖTTGER-WIRTZ, *The EMA access to documents policy put to trial*, in *European Pharmaceutical Law Review*, vol. 2, n. 2, 2018, pp. 108–15.

J. ROVIRA, *Trade agreements, intellectual property, and the role of the World Bank in improving access to medicines in developing countries*, in *Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics*, vol. 4, n. 2, 2004, pp. 401–13.

SALUTE LAZIO - SISTEMA SANITARIO REGIONALE, *Come nasce un farmaco*. www.salutelazio.it/come-nasce-un-farmaco.

A. SAHA, H.G. GRABOWSKI, H.G. BIRNBAUM, P.E. GREENBERG, O. BIZAN, *Generic competition in the US pharmaceutical industry*, in *International Journal of the Economics of Business*, vol. 13, n. 1, 2006, pp. 15–38.

V. SALVATORE, *Il diritto alla salute, una prospettiva di diritto comparato. Unione europea*, EPRS - Servizio Ricerca del Parlamento europeo, 2021.

G. SCHNEIDER, *A transparency challenge: can commercial confidentiality in clinical trials data be overcome?*, in *European Pharmaceutical Law Review*, vol. 2, n. 1, 2018, pp. 3–18.

E.R. SHAFFER, J.E. BRENNER, *A Trade Agreement's impact on access to generic drugs*, in *Health Affairs*, vol. 28, Supplement 1, 2009, pp. 957–68.

O.H. SHAIKH, *Access to medicine versus test data exclusivity: Safeguarding flexibilities under international law*, in *Munich Studies on Innovation and Competition*, vol. 4, Springer-Verlag, 2016.

A. SHARMA, *Data exclusivity with regard to clinical data*, in *Indian Journal of Law and Technology*, vol. 3, n. 1, 2007.

G.L. SKILLINGTON, E.M. SOLOVY, *The protection of test and other data required by Article 39.3 of the TRIPS Agreement*, in *Northwestern Journal of International Law & Business*, vol. 24, n. 1 Fall, 2003.

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA FARMACEUTICA, *Sviluppo preclinico di molecole farmaceutiche: Intervista al Dott. Domenico Barone*, 24 maggio 2016. simef.it/index.php?option=com_content&view=article&id=74&Itemid=332&lang=it#ilpersonaggio.

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA, *Position paper sui farmaci equivalenti*, 2019.

STATISTA, *Pharmaceutical market worldwide revenue 2001-2022*, 29 agosto 2023. www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/.

D. SWINNEY, J. ANTHONY, *How were new medicines discovered?*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 10, n. 7, 2011, pp. 507–19.

A. TAUBMAN, *Unfair competition and the financing of public-knowledge goods: The problem of test data protection*, in *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, vol. 3, n. 12, 2008, p. 808.

B. TENNI, H.V.J. MOIR, B. TOWNSEND, B. KILIC, A. FARRELL, T. KEEGEL, D. GLEESON, *What is the impact of intellectual property rules on access to medicines? A systematic review*, in *Globalization and Health*, vol. 18, n. 1, 2022.

J.R. THOMAS, *Toward a theory of regulatory exclusivities*, in *Patent Law in Global Perspective* a cura di R.L. Okediji e M.A. Bagley, Oxford Academic, 2014, pp. 345–76.

K. TIMMERMANS, *Monopolizing clinical trial data: Implications and trends*, in *PLOS Medicine*, vol. 4, n. 2 e2, 2007.

F. VINCENT, A. NUEDA, J. LEE, M. SCHENONE, M. PRUNOTTO, M. MERCOLA, *Phenotypic drug discovery: recent successes, lessons learned and new directions*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 21, n. 12, 2022, pp. 899–914.

J. VON BRAUN, M. PEREZ PUGATCH, *The changing face of the pharmaceutical industry and intellectual property rights*, in *The Journal of World Intellectual Property*, vol. 8, n. 5, 2005, pp. 599–623.

A. WESTERGRENN, *The data liberation movement: Regulation of clinical trial data sharing in the European Union and the United States*, in *Houston Journal of International Law*, vol. 38, n. 3, 2016.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME – UNDP, *2023 Global Multidimensional Poverty Index (MPI): Unstacking global poverty: Data for high impact action*, 2023.

U.S. PHARMACIST, *Authorized generics: what pharmacists should know*, 18 giugno 2020. www.uspharmacist.com/article/authorized-generics-what-pharmacists-should-know.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for industry 180-day exclusivity when multiple ANDAs are submitted on the same day*, 2003.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective*, 24 novembre 2017. www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fdas-drug-review-process-ensuring-drugs-are-safe-and-effective.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *What is the approval process for generic drugs?*, 31 agosto 2017. www.fda.gov/drugs/generic-drugs/what-approval-process-generic-drugs.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Frequently asked questions on patents and exclusivity*, 5 febbraio 2020. www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity#What_is_the_difference_between_patents_a.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Investigational New Drug (IND) Application*, U.S. 20 luglio 2022. www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Development & Approval Process | Drugs*, 8 agosto 2022. www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*, 9 agosto 2023. www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Patents and Exclusivity*, in *FDA/CBER SBIA Chronicles*, CDER Small Business and Industry Assistance 19 maggio 2015.

R. WEISSMAN, *Data Protection: Options for Implementation*, in *Negotiating health: Intellectual property and access to medicines* a cura di Pedro Roffe, Geoff Tansey, David Vivas-Eugui, Earthscan, 2006, pp. 151-78

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *About WHO*, www.who.int/about.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Data exclusivity and other 'TRIPS-Plus' measures*, Regional Office for South-East Asia, 2017.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, *Trade secrets*,
www.wipo.int/tradesecrets/en/.

WORLD TRADE ORGANIZATION, *Regional Trade Agreements Database*, *ult. cons.* 7 ottobre 2023. <https://rtais.wto.org/UI/PublicAllRTAList.aspx>.

The Student Paper Series of the Trento LawTech Research Group is published since 2010

<https://lawtech.jus.unitn.it/main-menu/paper-series/student-paper-series-of-the-trento-lawtech-research-group/2/>

Freely downloadable papers already published:

STUDENT PAPER N. 95

L'innovazione sostenibile e i suoi nemici: il caso della carne colturale

MARINA ROMEO (2024). L'innovazione sostenibile e i suoi nemici: il caso della carne colturale. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 95. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 94

Il sistema sanitario italiano e la tutela della salute collettiva e individuale al tempo del PNRR

DILETTA PUTIGNANO (2023). Il sistema sanitario italiano e la tutela della salute collettiva e individuale al tempo del PNRR. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 94. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 93

Use it or lose it: il diritto di revoca per mancato sfruttamento nel diritto d'autore

MICHELE DE IACO (2023). La certificazione ai sensi del GDPR: uno strumento di *accountability* per lo sviluppo della cultura *data protection*. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 93. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 92

Moneta e tecnologia blockchain nel prisma del diritto civile: funzionalità, potenzialità e rischi

FILIPPO DI SABATO (2023). Moneta e tecnologia blockchain nel prisma del diritto civile: funzionalità, potenzialità e rischi. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 92. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 91

La certificazione ai sensi del GDPR: uno strumento di *accountability* per lo sviluppo della cultura *data protection*

RAZMIK VARDANIAN (2023). La certificazione ai sensi del GDPR: uno strumento di *accountability* per lo sviluppo della cultura *data protection*. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 91. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 90

La didattica del capitalismo della sorveglianza: profili giuridici

ALICE CATALANO (2023). La didattica del capitalismo della sorveglianza: profili giuridici. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 90. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 89

Il «danno da movida» tra tutela inibitoria e risarcimento del danno

ANNALIA MAISTRELLI. Il «danno da movida» tra tutela inibitoria e risarcimento del danno. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 89. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 88

Disvelamento dei fatti e responsabilità civile. La funzione sociale del giornalismo d'inchiesta e del whistleblowing

ALBERTO SCANDOLA. Disvelamento dei fatti e responsabilità civile. La funzione sociale del giornalismo d'inchiesta e del whistleblowing. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 88. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 87

Responsabilità e accountability in materia di protezione dei dati personali: il contesto dell'Internet of Things

ANDREA BLATTI. Responsabilità e accountability in materia di protezione dei dati personali: il contesto dell'Internet of Things. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 87. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 86

Il capitalismo dei monopoli intellettuali e l'editoria della sorveglianza. Un'analisi delle politiche europee sull'open science e sulla regolazione dei dati

CAMILLA FRANCH. Il capitalismo dei monopoli intellettuali e l'editoria della sorveglianza. Un'analisi delle politiche europee sull'open science e sulla regolazione dei dati. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 86. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 85

Transformative Agreements: i nuovi contratti tra editori scientifici e istituzioni accademiche per l'accesso alle risorse scientifiche digitali. Un'analisi critica

MIRIANA FIERRO. Transformative Agreements: i nuovi contratti tra editori scientifici e istituzioni accademiche per l'accesso alle risorse scientifiche digitali. Un'analisi critica. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 85. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 84

La blockchain, tra proprietà e proprietà intellettuale. Analisi comparata di tre applicazioni nel diritto civile

NICOLÒ CANAL. La blockchain, tra proprietà e proprietà intellettuale. Analisi comparata di tre applicazioni nel diritto civile. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 84. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N.83

La ricerca di un criterio di quantificazione tipologico per il danno da perdita di chance nella responsabilità medica: una missione impossibile?

VALERIA LUCCARINI. La ricerca di un criterio di quantificazione tipologico per il danno da perdita di chance nella responsabilità medica: una missione impossibile. Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 83. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N.82

La responsabilità civile da deficit organizzativo del sistema sanitario e l'emergenza pandemica: una comparazione fra Germania e Italia

JESSICA RIVA. La responsabilità civile da deficit organizzativo del sistema sanitario e l'emergenza pandemica: una comparazione fra Germania e Italia. Trento Law and

Technology Research Group, Student Paper Series; 82. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 81

La vaccinazione infausta fra tutela indennitaria e risarcitoria: infausta fra tutela indennitaria e risarcitoria: la gestione del danno da vaccino dopo la pandemia

VERONICA MAYRHOFER. La vaccinazione infausta fra tutela indennitaria e risarcitoria: la gestione del danno da vaccino dopo la pandemia, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 81. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 80

La responsabilità civile per i veicoli a guida autonoma nell'ordinamento tedesco: spunti per il legislatore italiano

ELENA TOGNON, La responsabilità civile per i veicoli a guida autonoma nell'ordinamento tedesco: spunti per il legislatore italiano, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 80. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 79

La tutela delle indicazioni geografiche per i prodotti non comparabili: il ruolo dei gruppi di produttori nella valorizzazione del segno

MARTINA DURIGON, La tutela delle indicazioni geografiche per i prodotti non comparabili: il ruolo dei gruppi di produttori nella valorizzazione del segno, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 79. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 78

Il diritto alle prese con la vulnerabilità del turismo, fra guerra e persistente pandemia

FRANCESCA ROMANA BARBA; GIACOMO MARTINO BELLUZZO; SEBASTIANO BORILE; MATTEO BUDELLINI; CHIARA BUOSI; WIKTOR BURIGO; PAOLO CAPOTI; SERENA CARRUBBA; ALESSANDRA CASAGRANDE; FEDERICO DE VINCENZO; EMILIA FASCINELLI; CATERINA FAVA; ANTONIO FERRARO; CAROLINA FILICE; ALESSIA GIZZARELLI; ARIANNA LANEVE; MATTIA LEONE; MARTINA LUCE; MATTEO MAIOLI; 227 ALESSANDRO MARRAS; SARA MATTÈ; ILARIA MELCHIORETTO; ALESSIO MIRA; GIULIA MOCANU; DANIELA NESPOLO; ALESSANDRO OLIVA; ELENA PAGLIAI; ALESSANDRO PALLAORO; SILVIA PEDROTTI; GIACOMO PILI; ALFIO RACITI; FRANCESCA RIZZI, SARA ROSSO; SARA SCARAMUZZA; MARTINO SERAFINI; ELISA SERVIDIO; DENIS SOMMARIVA; CAROLA STEFENELLI; MARTINA TADDEI; JENNY TURRIN (2022), Trento Law and Technology

Research Group, Student Paper Series; 78. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 77

L'enforcement del diritto d'autore e la tutela dei dati personali: il nuovo art. 17 Dir. 2019/790

NICCOLÒ BULLATO, L'enforcement del diritto d'autore e la tutela dei dati personali: il nuovo art. 17 Dir. 2019/790, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 77. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 76

Il binomio «sport e salute» nella riforma del diritto dello sport: istituzioni, strutture, professionalità e responsabilità

NICOLA INTRONA (2022), Il binomio «sport e salute» nella riforma del diritto dello sport: istituzioni, strutture, professionalità e responsabilità, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 76. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 75

La libertà di panorama: profili critici e spunti comparatistici

CAROLINA BATTISTELLA (2022), La libertà di panorama: profili critici e spunti comparatistici, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 75. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 74

The role of copyright in innovation: a comparative analysis of the legal framework of text and data mining

EUGENIO DE BIASI (2022), The role of copyright in innovation: a comparative analysis of the legal framework of text and data mining, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 74. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 73

Risarcimento del danno da violazione dei diritti di proprietà intellettuale e retroversione degli utili. Un'analisi comparata

FEDERICO BRUNO (2022), Risarcimento del danno da violazione dei diritti di proprietà intellettuale e retroversione degli utili. Un'analisi comparata, Trento Law and

Technology Research Group, Student Paper Series; 73. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 72

Eccezioni e limitazioni al diritto d'autore nell'Unione europea: profili critici e spunti comparatistici applicati al settore GLAM alla luce dell'emergenza Covid-19

ELEONORA MARONI (2021), Eccezioni e limitazioni al diritto d'autore nell'Unione europea: profili critici e spunti comparatistici applicati al settore GLAM alla luce dell'emergenza Covid-19, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 72. Trento: Università degli Studi di Trento. DOI:10.5281/zenodo.587821

STUDENT PAPER N. 71

***L'animal welfare* nelle filiere alimentari: etichettatura e certificazioni**

ZANON MIRIANA (2021), *L'animal welfare* nelle filiere alimentari: etichettatura e certificazioni, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 71. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-959-8

STUDENT PAPER N. 70

Aggiornamenti di diritto agroalimentare nella riflessione dottrinale angloamericana

ANADOTTI, ELENA; DI GIOVANNI, SILVIA; FREZZA, ANNA CAROLINA; HOSSU, LORENA PATRICIA; MARCONATO, ELENA; NOSCHESI, ANGELA; PENDENZA, ALICE; PEPE, FRANCESCO; PIEROBON, VALERIA; POLI, ELISA; PURITA, CLAUDIA; RAFFA, DJAMILA; ROTONDI, SERGIO ANDREA; SANTOLIN, GAIA – a cura di IZZO, UMBERTO; FERRARI, MATTEO (2021), Aggiornamenti di diritto agroalimentare nella riflessione dottrinale angloamericana, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 70. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-958-1

STUDENT PAPER N. 69

Diritto del turismo e Covid-19: cosa è cambiato nella seconda estate pandemica

ANGIARI, YOUSSEF; ARZARELLO, ANDREA; AZILI, FEDERICO; BONOMELLI, CHIARA; BUBBOLA, IRENE; CADAMURO, CLAUDIA; CARRETTA, ANNA; CONDOTTA, ALESSANDRO; DA PRATO, MARIKA; DAL TOSO, VIRGINIA; DE AGOSTINI, FILIPPO; DE FRANCESCHI, SERENA; DELL'EVA, MARTINA; DELMARCO, MARTINA; DELLA MURA, MARCO; DI MASCIO, FRANCESCA; FIUTEM, LORENZO; GENNARA, GIULIA; INNOCENTI, ALBERTO; LORIERI, ANNA; MAFFEI, BEATRICE; MARCOLINI, ALESSIA; MANZO, ARIANNA; MINERVINI, MONICA MARIA; MURESAN, ANAMARIA ELENA; NARDIN, NICOLÒ; PAISSAN, FILIPPO; PAISSAN, INGMAR; PANERO, MARTINA; PAVALEANU,

CRISTIAN; RIZ, FRANCESCA; SCARSELLA, ALESSIA; SCODANIBBIO, GIULIA; SORRENTINO, MARIAROSA; TUCCI, GIULIANA; VIGNOLI, MARTINA; ZACCARIN, STEPHANIE; ZUCAL, SARA; IZZO, UMBERTO (a cura di) (2021), Diritto del turismo e Covid-19: cosa è cambiato nella seconda estate pandemica, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 69. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-954-3

STUDENT PAPER N. 68

La protezione dei dati relativi alla salute nell'era dei Big Data. Un'analisi sulla sanità digitale in dialogo tra diritto e tecnologia

LIEVORE ANNA (2021), La protezione dei dati relativi alla salute nell'era dei Big Data. Un'analisi sulla sanità digitale in dialogo tra diritto e tecnologia, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 68. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-903-1

STUDENT PAPER N. 67

«Cuius commoda, eius et incommoda»: l'art. 2049 del codice civile nella gig economy

PILZER LARA (2021), «Cuius commoda, eius et incommoda»: l'art. 2049 del codice civile nella gig economy, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 67. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-946-8

STUDENT PAPER N. 66

La responsabilità sanitaria nel post Covid-19: scenari e proposte per affrontare il Contenzioso

PRIMICERI GIORGIA (2021), La responsabilità sanitaria nel post Covid-19: scenari e proposte per affrontare il contenzioso, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 66. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-945-1

STUDENT PAPER N. 65

Legal design e sanità digitale: un innovativo approccio per favorire la tutela dei dati Personali

FRANCESCO TRAVERSO (2021), Legal design e sanità digitale: un innovativo approccio per favorire la tutela dei dati personali, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 65. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-943-7

STUDENT PAPER N. 64

Sistemi decisionali automatizzati e tutela dei diritti: tra carenza di trasparenza ed esigenze di bilanciamento

IRENE TERENCE (2021), Sistemi decisionali automatizzati e tutela dei diritti: tra carenza di trasparenza ed esigenze di bilanciamento, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 64. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-942-0

STUDENT PAPER N. 63

Il disegno industriale e la moda tra disciplina dei disegni e modelli e normativa sul diritto d'autore

RUDIAN, MARGHERITA (2021), Il disegno industriale e la moda tra disciplina dei disegni e modelli e normativa sul diritto d'autore, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 63. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-941-3

STUDENT PAPER N. 62

L'appropriazionismo artistico nell'arte visual: una comparazione tra Italia e Stati Uniti

DI NICOLA, LAURA (2021), L'appropriazionismo artistico nell'arte visual: una comparazione tra Italia e Stati Uniti, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 62. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-940-6

STUDENT PAPER N. 61

Unfair trading practices in the business-to-business food supply chain between public and private regulation

BORGHETTO, MARIA VITTORIA (2020), Unfair trading practices in the business-to-business food supply chain between public and private regulation, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 61. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-933-8

STUDENT PAPER N. 60

PFAS e inquinamento delle falde acquifere venete: la tutela civilistica fra danno ambientale e azioni risarcitorie collettive

RAISA, VERONICA (2020), PFAS e inquinamento delle falde acquifere venete: la tutela civilistica fra danno ambientale e azioni risarcitorie collettive, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 60. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-927-7

STUDENT PAPER N. 59

Il turismo alla prova del covid-19: una ricerca interdisciplinare: da quali dati partire e quali risposte dare alla più grande crisi che il comparto turistico abbia mai affrontato

UMBERTO IZZO (a cura di), Autori: ANDREATTA, GIULIA; ANDREOLI, ELISA; ARDU, SIMONE; BORTOLOTTI, FABIO; BRUZZO, PIERLUIGI; CALZOLARI, GIULIA; CAMPOS SANTOS, DIEGO; CARLINO, PIETRO; CAVALLERA, LORENZO; CEPPAROTTI, GIACOMO; CIABRELLI, ANTONIA; DALLE PALLE, GIORGIA; DAPRÀ, VALENTINA; DE SANTIS, DIEGO; FAVARO, SILVIA; FAVERO, ELEONORA; FERRARI, LAURA; GATTI, VERONICA; GAZZI, CHRISTIAN; GISMONDO, MARIANNA; GIUDICEANDREA, ANNA; GUIDA, GIOVANNI; INCARNATO, ANDREA; MARANER, ROBERTA; MICHELI, MARTA; ELENA MORARASU, LAURA; CHIARA NARDELLI, MARIA; PALLOTTA, EMANUELE; PANICHI, NICCOLÒ; PELLIZZARI, LAURA; PLAKSII, ANDRII; RANIERO, SAMANTHA; REGNO SIMONCINI, EMANUELE; RUSSO, SARA; SCHIAVONE, SARA; SERAFINO, ANTONIO; SILENZI, LUCA; TIRONZELLI, ELENA; PEGGY TSAFACK, CYNTHIA; VIGLIOTTI, AYLÀ; ZINETTI, GIULIA, Il turismo alla prova del Covid-19: una ricerca interdisciplinare: da quali dati partire e quali risposte dare alla più grande crisi che il comparto turistico abbia mai affrontato, Trento Law and Technology Research Group, Student Paper Series; 59. Trento: Università degli Studi di Trento. 978-88-8443-903-1

STUDENT PAPER N. 58

La responsabilità dell'internet service provider alla luce della nuova direttiva sul diritto d'autore nel mercato unico digitale

CAMARELLA, LAURA (2020), La responsabilità dell'Internet Service Provider alla luce della nuova direttiva sul diritto d'autore nel mercato unico digitale, Student Paper Series; 58. Trento: Università degli Studi di Trento. 978-88-8443-893-5

STUDENT PAPER N. 57

Rischio idrogeologico e responsabilità civile

ROBERTI, CATERINA (2020), Rischio idrogeologico e responsabilità civile, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 57. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-891-1

STUDENT PAPER N. 56

Assistente vocale e dati sanitari. Le sfide dell'intelligenza artificiale alla luce del Regolamento (UE) n. 2016/679

PETRUCCI, LIVIA (2020), Assistente vocale e dati sanitari. Le sfide dell'intelligenza artificiale alla luce del regolamento (UE) N. 2016/679, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 56. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978 88 8443 888 1

STUDENT PAPER N. 55

The Legal Dimension of Energy Security in EU Law

SCHMIEDHOFER, ANDREAS (2020), The legal dimensions of energy security in EU law, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 55. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978 88 8443 888 1

STUDENT PAPER N. 54

Macchine intelligenti che creano ed inventano. Profili e rilievi critici del nuovo rapporto tra intelligenza artificiale e diritti di proprietà intellettuale

TREVISANELLO, LAURA (2020), Macchine intelligenti che creano ed inventano. Profili e rilievi critici del nuovo rapporto tra intelligenza artificiale e diritti di proprietà intellettuale, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 54. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-887-4

STUDENT PAPER N. 53

La protezione delle indicazioni geografiche: il sistema europeo e il sistema cinese a Confronto

COGO, MARTA (2019), La protezione delle indicazioni geografiche: il sistema europeo e il sistema cinese a confronto, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 53. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-856-0

STUDENT PAPER N. 52

Responsabilità civile e prevenzione dell'abuso interpersonale, fra molestie sessuali e Bullismo

PERETTI, FRANCESCA (2019), Responsabilità civile e prevenzione dell'abuso interpersonale, fra molestie sessuali e bullismo, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 52. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-

8443-856-0

STUDENT PAPER N. 51

Blockchain, Smart Contract e diritto d'autore nel campo della musica

FAGLIA, FRANCESCO (2019), Blockchain, Smart Contract e diritto d'autore nel campo della musica, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 51. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-855-3

STUDENT PAPER N. 50

Regole per l'innovazione: responsabilità civile e assicurazione di fronte all'auto a guida (progressivamente) autonoma

ZEMIGNANI, FILIPPO (2019), Regole per l'innovazione: responsabilità civile e assicurazione di fronte all'auto a guida (progressivamente) autonoma, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 50. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-850-8

STUDENT PAPER N. 49

Unravelling the nexus between food systems and climate change: a legal analysis. A Plea for smart agriculture, a "new" organic agriculture and a wiser use of biotechnologies in the name of human rights protection

TELCH, ALESSANDRA (2019), Unravelling the nexus between food systems and climate change: a legal analysis. A Plea for smart agriculture, a "new" organic agriculture and a wiser use of biotechnologies in the name of human rights protection, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 49. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-842-3

STUDENT PAPER N. 48

Wireless community networks e responsabilità extracontrattuale

VIDORNI, CHIARA (2019), Wireless community networks e responsabilità extracontrattuale, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 48. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-841-6

STUDENT PAPER N. 47

Proprietà intellettuale e scienza aperta: il caso studio del Montreal Neurological Institute

CASSIN, GIOVANNA (2019), Proprietà intellettuale e scienza aperta: il caso studio del Montreal Neurological Institute, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 47. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-835-5

STUDENT PAPER N. 46

Il “ciclista previdente” che si scontrò due volte: con un’auto e col principio indennitario applicato all’assicurazione infortuni

CHRISTOPH SIMON THUN HOHENSTEIN WELSPERG (2019), Il “ciclista previdente” che si scontrò due volte: con un’auto e col principio indennitario applicato all’assicurazione infortuni, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 46. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-834 8

STUDENT PAPER N. 45

«Errare humanum est». L’errore nel diritto tra intenzionalità, razionalità ed emozioni

BENSALAH, LEILA (2018), «Errare humanum est». L’errore nel diritto tra intenzionalità, razionalità ed emozioni, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 45. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-829-4

STUDENT PAPER N. 44

La gestione del rischio fitosanitario nel diritto agroalimentare europeo ed italiano: il caso Xylella

DE NOBILI, MARINA (2018), La gestione del rischio fitosanitario nel diritto agroalimentare europeo ed italiano: il caso Xylella, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 44. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-828-7

STUDENT PAPER N. 43

Mercato agroalimentare e disintermediazione: la dimensione giuridica della filiera Corta

ORLANDI, RICCARDO (2018), Mercato agroalimentare e disintermediazione: la dimensione giuridica della filiera corta, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 43. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-827-0

STUDENT PAPER N. 42

Causa, meritevolezza degli interessi ed equilibrio contrattuale

PULEJO, CARLO ALBERTO (2018), Causa, meritevolezza degli interessi ed equilibrio contrattuale, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 42. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-810-2

STUDENT PAPER N. 41

Graffiti, street art e diritto d'autore: un'analisi comparata

GIORDANI, LORENZA (2018), Graffiti, street art e diritto d'autore: un'analisi comparata, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 41. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-809-6

STUDENT PAPER N. 40

Volo da diporto o sportivo e responsabilità civile per l'esercizio di attività pericolose

MAESTRINI, MATTIA (2018), Volo da diporto o sportivo e responsabilità civile per l'esercizio di attività pericolose, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 40. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-784-6

STUDENT PAPER N. 39

"Attorno al cibo". Profili giuridici e sfide tecnologiche dello Smart Packaging in campo alimentare

BORDETTO, MATTEO (2018), "Attorno al cibo". Profili giuridici e sfide tecnologiche dello Smart Packaging in campo alimentare, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 39. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-795-2

STUDENT PAPER N. 38

Kitesurf e responsabilità civile

RUGGIERO, MARIA (2018), Kitesurf e responsabilità civile, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 38. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-793-8

STUDENT PAPER N. 37

Giudicare e rispondere. La responsabilità civile per l'esercizio della giurisdizione in Italia, Israele e Spagna

MENEGHETTI HISKENS, SARA (2017), Giudicare e rispondere. La responsabilità civile per l'esercizio della giurisdizione in Italia, Israele e Spagna, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 37. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-778-5

STUDENT PAPER N. 36

Il diritto in immersione: regole di sicurezza e responsabilità civile nella subacquea

CAPUZZO, MARTINA (2017), Il diritto in immersione: regole di sicurezza e responsabilità civile nella subacquea, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 36. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-775-4

STUDENT PAPER N. 35

La privacy by design: un'analisi comparata nell'era digitale

BINCOLETTO, GIORGIA (2017), La privacy by design: un'analisi comparata nell'era digitale, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 35. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-733-4

STUDENT PAPER N. 34

La dimensione giuridica del Terroir

BERTINATO, MATTEO (2017), La dimensione giuridica del Terroir, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 34. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-728-0

STUDENT PAPER N. 33

La gravità del fatto nella commisurazione del danno non patrimoniale: un'indagine (anche) nella giurisprudenza di merito

MARISELLI, DAVIDE (2017), La gravità del fatto nella commisurazione del danno non patrimoniale: un'indagine (anche) nella giurisprudenza di merito, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 33. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN: 978-88-8443-727-3

STUDENT PAPER N. 32

«Edible insects». L'Entomofagia nel quadro delle nuove regole europee sui novel foods

TASINI, FEDERICO (2016), «Edible insects». L'Entomofagia nel quadro delle nuove regole europee sui novel foods = «Edible Insects»: Entomophagy in light of the new European Legislation on novel Foods, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 32. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-709-9

STUDENT PAPER N. 31

L'insegnamento dello sci: responsabilità civile e assicurazione per danni ad allievi o a Terzi

TAUFER FRANCESCO (2016), L'insegnamento dello sci: responsabilità civile e assicurazione per danni ad allievi o a terzi, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 31. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-697-9

STUDENT PAPER N. 30

Incrocio tra Contratti e Proprietà Intellettuale nella Innovazione Scientifica e tecnologica: il Modello del Consortium Agreement europeo

MAGGILO ANNA (2016), Incrocio tra Contratti e Proprietà Intellettuale nella Innovazione Scientifica e tecnologica: il Modello del Consortium Agreement europeo, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 30. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-696-2

STUDENT PAPER N. 29

La neutralità della rete

BIASIN, ELISABETTA (2016) La neutralità della rete, Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 29. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-693-1

STUDENT PAPER N. 28

Negotiation Bases and Application Perspectives of TTIP with Reference to Food Law

ACERBI, GIOVANNI (2016) Negotiation Bases and Application Perspectives of TTIP with Reference to Food Law. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 28. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-563-7

STUDENT PAPER N. 27

Privacy and Health Data: A Comparative analysis

FOGLIA, CAROLINA (2016) Privacy and Health Data: A Comparative analysis. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 27. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-546-0

STUDENT PAPER N. 26

Big Data: Privacy and Intellectual Property in a Comparative Perspective

SARTORE, FEDERICO (2016) Big Data: Privacy and Intellectual Property in a Comparative Perspective. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 26. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-534-7

STUDENT PAPER N. 25

Leggere (nel)la giurisprudenza: 53 sentenze inedite in tema di responsabilità civile nelle analisi di 53 annotatori in formazione = Reading (in) the caselaw: 53 unpublished judgements dealing with civil liability law analyzed with annotations and comments by 53 students during their civil law course

REMO ANDREOLLI, DALILA MACCIONI, ALBERTO MANTOVANI, CHIARA MARCHETTO, MARIASOLE MASCHIO, GIULIA MASSIMO, ALICE MATTEOTTI, MICHELE MAZZETTI, PIERA MIGNEMI, CHIARA MILANESE, GIACOMO MINGARDO, ANNA LAURA MOGETTA, AMEDEO MONTI, SARA MORANDI, BENEDETTA MUNARI, EDOARDO NADALINI, SERENA NANNI, VANIA ODORIZZI, ANTONIA PALOMBELLA, EMANUELE PASTORINO, JULIA PAU, TOMMASO PEDRAZZANI, PATRIZIA PEDRETTI, VERA PERRICONE, BEATRICE PEVARELLO, LARA PIASERE, MARTA PILOTTO, MARCO POLI, ANNA POLITO, CARLO ALBERTO PULEJO, SILVIA RICCAMBONI, ROBERTA RICCHIUTI, LORENZO RICCO, ELEONORA RIGHI, FRANCESCA RIGO, CHIARA ROMANO, ANTONIO ROSSI, ELEONORA ROTOLA, ALESSANDRO RUFFINI, DENISE SACCO, GIULIA SAKEZI, CHIARA SALATI, MATTEO SANTOMAURO, SILVIA SARTORI, ANGELA SETTE, BIANCA STELZER, GIORGIA TRENTINI, SILVIA TROVATO, GIULIA URBANIS, MARIA CRISTINA URBANO, NICOL VECCARO, VERONICA VILLOTTI, GIULIA VISENTINI, LETIZIA ZAVATTI, ELENA ZUCCHI (2016) Leggere (nel)la giurisprudenza: 53 sentenze inedite in tema di responsabilità civile nelle analisi di 53 annotatori in formazione = Reading (in) the caselaw: 53 unpublished judgements dealing with civil liability law analyzed with annotations and comments by 53 students during their civil law course. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 25. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-626-9

STUDENT PAPER N. 24

La digitalizzazione del prodotto difettoso: stampa 3D e responsabilità civile= The Digital Defective Product: 3D Product and Civil Liability

CAERAN, MIRCO (2016) La digitalizzazione del prodotto difettoso: stampa 3D e responsabilità civile = The Digital Defective Product: 3D Product and Civil Liability. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 24. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-663-4

STUDENT PAPER N. 23

La gestione della proprietà intellettuale nelle università australiane = Intellectual Property Management in Australian Universities

CHIARUTTINI, MARIA OTTAVIA (2015) La gestione della proprietà intellettuale nelle università australiane = Intellectual Property Management in Australian Universities. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 23. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-626-9

STUDENT PAPER N. 22

Trasferimento tecnologico e realtà locale: vecchie problematiche e nuove prospettive per una collaborazione tra università, industria e territorio = Technology Transfer and Regional Context: Old Problems and New Perspectives for a Sustainable Co-operation among University, Entrepreneurship and Local Economy

CALGARO, GIOVANNI (2013) Trasferimento tecnologico e realtà locale: vecchie problematiche e nuove prospettive per una collaborazione tra università, industria e territorio. The Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 22. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-525-5

STUDENT PAPER N. 21

La responsabilità dell'Internet Service Provider per violazione del diritto d'autore: un'analisi comparata = Internet Service Provider liability and copyright infringement: a comparative analysis

IMPERADORI, ROSSELLA (2014) *La responsabilità dell'Internet Service Provider per violazione del diritto d'autore: un'analisi comparata*. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper; 21. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-572-9

STUDENT PAPER N. 20

Open innovation e patent: un'analisi comparata = Open innovation and patent: a comparative analysis

PONTI, STEFANIA (2014) *Open innovation e patent: un'analisi comparata*. The Trento

Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 20. Trento: Università degli Studi di Trento. ISBN 978-88-8443-573-6

STUDENT PAPER N. 19

La responsabilità civile nell'attività sciistica

CAPPA, MARISA (2014) La responsabilità civile nell'attività sciistica = Ski accidents and civil liability. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series, 19. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 18

Biodiversità agricola e tutela degli agricoltori dall'Hold-Up brevettuale: il caso degli OGM

TEBANO, GIANLUIGI (2014) Biodiversità agricola e tutela degli agricoltori dall'Hold-Up brevettuale: il caso degli OGM = Agricultural Biodiversity and the Protection of Farmers from patent Hold-Up: the case of GMOs. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 18. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 17

Produrre e nutrirsi "bio": analisi comparata del diritto degli alimenti biologici

MAFFEI, STEPHANIE (2013) Produrre e nutrirsi "bio" : analisi comparata del diritto degli alimenti biologici = Producing and Eating "Bio": A Comparative Analysis of the Law of Organic Food. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 17. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 16

La tutela delle indicazioni geografiche nel settore vitivinicolo: un'analisi comparata = The Protection of Geographical Indications in the Wine Sector: A Comparative Analysis

SIMONI, CHIARA (2013) La tutela delle indicazioni geografiche nel settore vitivinicolo: un'analisi comparata. The Trento Law and Technology Research Group. Student Papers Series; 16. Trento: Università degli Studi di Trento. Facoltà di Giurisprudenza.

STUDENT PAPER N. 15

Regole di sicurezza e responsabilità civile nelle attività di mountain biking e downhill Montano

SALVADORI, IVAN (2013) Regole di sicurezza e responsabilità civile nelle attività di mountain biking e downhill Montano. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper; 15. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N. 14

Plagio, proprietà intellettuale e musica: un'analisi interdisciplinare

VIZZIELLO, VIVIANA (2013) Plagio, proprietà intellettuale e musica: un'analisi interdisciplinare. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper; 14. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N.13

The Intellectual Property and Open Source Approaches to Biological Material

CARVALHO, ALEXANDRA (2013) The Intellectual Property and Open Source Approaches to Biological Material. Trento Law and Technology Research Group. Student Paper Series; 13. Trento: Università degli Studi di Trento.

STUDENT PAPER N.12

Per un'archeologia del diritto alimentare: 54 anni di repertori giurisprudenziali sulla sicurezza e qualità del cibo (1876-1930)

TRESTINI, SILVIA (2012) Per un'archeologia del diritto alimentare: 54 anni di repertori giurisprudenziali sulla sicurezza e qualità del cibo (1876-1930) = For an Archeology of Food Law: 54 Years of Case Law Collections Concerning the Safety and Quality of Food (1876-1930). The Trento Law and Technology Research Group. Student Papers Series, 12.

STUDENT PAPER N.11

Dalle Alpi ai Pirenei: analisi comparata della responsabilità civile per attività turistico ricreative legate alla montagna nel diritto italiano e spagnolo

PICCIN, CHIARA (2012) Dalle Alpi ai Pirenei: analisi comparata della responsabilità civile per attività turistico-ricreative legate alla montagna nel diritto italiano e spagnolo = From the Alps to the Pyrenees: Comparative Analysis of Civil Liability for Mountain Sport Activities in Italian and Spanish Law. The Trento Law and Technology Research Group. Student Papers Series, 11.

STUDENT PAPER N.10

Copynorms: Norme Sociali e Diritto d'Autore

PERRI, THOMAS (2012) Copynorms: Norme Sociali e Diritto d'Autore = Copynorms: Social Norms and Copyright. Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series, 10.

STUDENT PAPER N. 9

L'export vitivinicolo negli Stati Uniti: regole di settore e prassi contrattuali con particolare riferimento al caso del Prosecco

ALESSANDRA ZUCCATO (2012), L'export vitivinicolo negli Stati Uniti: regole di settore e prassi contrattuali con particolare riferimento al caso del Prosecco = Exporting Wines to the United States: Rules and Contractual Practices with Specific Reference to the Case of Prosecco. Trento: Università degli Studi di Trento (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series 9)

STUDENT PAPER N.8

Equo compenso e diritto d'autore: un'analisi comparata = Fair Compensation and Author's Rights: a Comparative Analysis

RUGGERO, BROGI (2011) Equo compenso e diritto d'autore: un'analisi comparata = Fair Compensation and Author's Rights: a Comparative Analysis. Trento: Università degli Studi di Trento (TrentoLawand Technology Research Group. Student Papers Series, 8)

STUDENT PAPER N.7

Evoluzione tecnologica e mutamento del concetto di plagio nella musica

TREVISAN, ANDREA (2012) Evoluzione tecnologica e mutamento del concetto di plagio nella musica = Technological evolution and change of the notion of plagiarism in music Trento: Università degli Studi di Trento (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series 7)

Il trasferimento tecnologico università-imprese: profili giuridici ed economici

SIRAGNA, SARA (2011) Il trasferimento tecnologico università-imprese: profili giuridici ed economici = University-Enterprises Technological Transfer: Legal and Economic issues Trento: Università degli Studi di Trento (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series 6)

STUDENT PAPER N.5

Conciliare la responsabilità medica: il modello "generalista" italiano a confronto col modello "specializzato" francese

GUERRINI, SUSANNA (2011) Conciliare la responsabilità medica: il modello "generalista" italiano a confronto col modello "specializzato" francese = Mediation & Medical Liability: The Italian "General Approach" Compared to the Specialized Model Applied in France. Trento: Università degli Studi di Trento (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series 5)

STUDENT PAPER N.4

"Gun Control" e Responsabilità Civile: una comparazione fra Stati Uniti e Italia

PODETTI, MASSIMILIANO (2011) "Gun Control" e Responsabilità Civile: una comparazione fra Stati Uniti e Italia = Gun Control and Tort Liability: A Comparison between the U.S. and Italy Trento: Università degli Studi di Trento. (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series 4)

STUDENT PAPER N.3

Smart Foods e Integratori Alimentari: Profili di Regolamentazione e Responsabilità in una comparazione tra Europa e Stati Uniti

TOGNI, ENRICO (2011) Smart Foods e Integratori Alimentari: Profili di Regolamentazione e Responsabilità in una comparazione tra Europa e Stati Uniti = Smart Foods and Dietary Supplements: Regulatory and Civil Liability Issues in a Comparison between Europe and United States Trento: Università degli Studi di Trento - (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series; 3)

STUDENT PAPER N.2

Il ruolo della responsabilità civile nella famiglia: una comparazione tra Italia e Francia

SARTOR, MARTA (2010) Il ruolo della responsabilità civile nella famiglia: una comparazione tra Italia e Francia = The Role of Tort Law within the Family: A Comparison between Italy and France Trento: Università degli Studi di Trento - (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series; 2)

STUDENT PAPER N.1

Tecnologie belliche e danno al proprio combattente: il ruolo della responsabilità civile in una comparazione fra il caso statunitense dell'Agent Orange e il caso italiano dell'uranio impoverito

RIZZETTO, FEDERICO (2010) Tecnologie belliche e danno al proprio combattente: il ruolo della responsabilità civile in una comparazione fra il caso statunitense dell'Agent

Orange e il caso italiano dell'uranio impoverito = War Technologies and Home Soldiers Injuries: The Role of Tort Law in a Comparison between the American "Agent Orange" and the Italian "Depleted Uranium" Litigations Trento: Università degli Studi di Trento - (Trento Law and Technology Research Group. Students Paper Series; 1).