



**FORUM
DISUGUAGLIANZE
DIVERSITÀ**

MATERIALI

**15 PROPOSTE PER
LA GIUSTIZIA SOCIALE**

**Ispirate dal Programma
di Azione di Anthony Atkinson**

INNOVAZIONE FARMACEUTICA E ACCESSO AI MEDICINALI

Stefano Vella¹ & Carlo Petrini²

Centro Nazionale per la Salute Globale¹ & Unità di Bioetica²

Istituto Superiore di Sanità

CAPITOLO 1.

LE CRITICITA' DELLE REGOLE SULLA PROPRIETA' INTELLETTUALE (IPR) APPLICATE AL SETTORE FARMACEUTICO

1. PROPRIETÀ INTELLETTUALE E ACCESSO AI FARMACI ESSENZIALI

In molte aree del mondo ampie parti della popolazione non hanno accesso ai farmaci. Le motivazioni per cui centinaia di milioni di persone non ricevono l'assistenza sanitaria di cui hanno necessità sono diverse e molteplici.

Nel corso degli anni sono state sviluppate politiche sull'accesso ai medicinali e alle tecnologie sanitarie. Tali politiche sono associate ai diritti di proprietà intellettuale (DPI), al commercio e ai diritti umani [1]. Esse mostrano la difficoltà di conciliare il diritto di proprietà intellettuale con la necessità di un accesso globale alle cure [2].

Diversi documenti affermano che l'accesso ai medicinali, e in particolare ai medicinali essenziali, è una componente fondamentale del diritto alla salute [3]. Il diritto al più alto livello di salute raggiungibile è affermato nel preambolo della costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dove viene descritto come "uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano senza distinzione di razza, religione, credo politico, condizione economica o sociale"[4].

Il diritto alla salute è anche sancito dall'articolo 25 della Dichiarazione Universale dei Diritti Umani del 1948 [5], dall'articolo 12 del Patto Internazionale sui Diritti economici, sociali e

culturali (ICESCR) del 1966 [6] e da varie costituzioni nazionali [7].

La Dichiarazione di Alma Ata (12 settembre 1978) descrive la salute come un "obiettivo sociale la cui realizzazione richiede l'azione di molti altri settori sociali ed economici oltre al settore sanitario" (articolo 1) [8]. Analoghe considerazioni, nel quarantesimo anniversario della Dichiarazione di Alma Ata, sono stati ripresi nella Dichiarazione di Astana (26 ottobre 2018), nella

quale, all'art. 1, si afferma: "Affermiamo con forza il nostro impegno per il diritto fondamentale di ogni essere umano al godimento del più alto standard di salute raggiungibile senza distinzione di alcun tipo. Radunati nel quarantesimo anniversario della Dichiarazione di Alma Ata, riaffermiamo il nostro impegno a tutti i suoi valori e principi, in particolare alla giustizia e solidarietà, e sottolineiamo l'importanza della salute per la pace, la sicurezza e lo sviluppo socioeconomico, e la loro interdipendenza" [9].

Dal punto di vista giuridico, due questioni hanno particolare rilevanza e sono strettamente collegate nel dibattito attuale sul legame tra i brevetti in ambito medico e il diritto umano alla salute: la questione dell'accesso ai farmaci, centrale in ogni considerazione del diritto umano alla salute, e la questione se i farmaci possano e debbano essere brevettabili [10].

Nel 1997 l'OMS ha pubblicato il primo elenco dei medicinali essenziali (EML) in risposta alla risoluzione dell'Assemblea mondiale della sanità WHA28.66, la quale invitava l'OMS stessa ad assistere gli Stati membri nella selezione e nell'acquisto di medicinali essenziali di qualità e a costi accessibili. Sono state successivamente pubblicate diverse revisioni della lista, nelle quali criteri di selezione si sono evoluti da un approccio basato sull'esperienza ad un approccio basato sulle prove e che tiene conto della pertinenza, dell'efficacia, della sicurezza e dell'efficienza economica per la salute pubblica [11].

La EML fornisce un modello per la maggior parte degli elenchi nazionali di medicinali nei vari paesi, ed è una componente chiave delle politiche mediche nazionali e delle iniziative nazionali per l'accesso ai medicinali. Le divergenze tra la EML e gli elenchi nazionali sono causate principalmente dalle differenze nei modelli di morbilità locale e regionale, dagli sfasamenti temporali dovuti a nuove aggiunte e dalle valutazioni del rapporto costo-efficacia a livello nazionale. La maggior parte dei medicinali delle versioni della EML fino al 2015 è stata storicamente non coperta da brevetto. L'inclusione nella EML 2015 di nuovi trattamenti brevettati ad alto costo per l'epatite C, la tubercolosi multi-farmacoresistente e i tumori ha costituito un'importante evoluzione [12, 13].

Nel settembre 2016 il gruppo di lavoro di esperti del Segretariato Generale delle Nazioni Unite sull'accesso ai medicinali ha pubblicato il rapporto "Promoting innovation and access to health

technologies"[14]. Il rapporto affronta quattro aree principali: innovazione e accesso alle tecnologie sanitarie; leggi sulla proprietà intellettuale e accesso alle tecnologie sanitarie; nuovi incentivi per la ricerca e lo sviluppo delle tecnologie sanitarie; governance, responsabilità e trasparenza. Il gruppo di lavoro ha emanato 30 raccomandazioni destinate alle Nazioni Unite, ad altre organizzazioni multilaterali, ai governi dei paesi membri e a imprese private.

Nel novembre 2016 la Commissione di The Lancet sulle politiche dei farmaci essenziali ha pubblicato il rapporto "Medicinali essenziali per la copertura sanitaria universale" [15]. La Commissione ha mostrato che l'accesso ai medicinali è fonte di preoccupazione a livello globale ed ha approfondito vari aspetti connessi alla proprietà intellettuale. Secondo alcuni autori "la proprietà intellettuale non ha alcun ruolo nella mancanza di accesso" ai medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali essenziali, per cui "le soluzioni basate sulla proprietà intellettuale non saranno utili"[16].

Mentre il gruppo di esperti delle Nazioni Unite sull'accesso ai medicinali è stato incaricato di proporre soluzioni per affrontare l'accesso ai medicinali dal punto di vista dell'allineamento dei diritti umani, del commercio, della proprietà intellettuale e degli obiettivi di sanità pubblica, la commissione di The Lancet (v. oltre), invece, aveva un mandato più ampio, ovvero esaminare l'accesso ai medicinali in un'ottica esaustiva di un sistema sanitario, coprendo tutti gli aspetti del finanziamento, dell'accessibilità economica, della qualità, dell'uso e dell'innovazione essenziale.

L'immunoterapia per la cura del cancro e gli agenti antivirali ad azione diretta (DAA) per il virus

dell'epatite C (HCV) sono esempi tipici di trattamenti straordinariamente innovativi ed efficaci, con tuttavia costi proibitivi per i sistemi sanitari.

Il tema del costo dei farmaci DAA per il trattamento dell'HCV nei paesi sviluppati è particolarmente significativo. Nell'ottobre 2016 l'OMS ha pubblicato il primo rapporto globale in assoluto sull'accesso ai farmaci anti-HCV che evidenzia le sfide e le possibilità di un ampio accesso ai trattamenti [17]. Il rapporto mostra come la volontà politica, il patrocinio della società civile e le trattative sui prezzi stiano aiutando ad affrontare l'epatite C, una malattia che, negli anni precedenti la disponibilità di farmaci DAA causava circa 700.000 decessi all'anno. Riviste autorevoli (ad es. The Lancet [18] e The Lancet Infectious Disease [19]) prestano ininterrottamente attenzione a questo problema.

Se è improbabile che il problema del costo come ostacolo all'accesso alle cure sia totalmente annullato nel mondo intero, è, invece, probabile che politiche lungimiranti possano promuovere, nei prossimi anni, un accesso molto largo, se non universale, ai farmaci essenziali.

2. L'ACCORDO SUI DIRITTI DI PROPRIETÀ INTELLETTUALE ATTINENTI AL COMMERCIO (TRIPS)

I brevetti forniscono al titolare mezzi legali per impedire ad altri di realizzare, utilizzare o vendere una nuova invenzione per un periodo di tempo limitato, fatte salve alcune eccezioni. Pochi argomenti del diritto di proprietà internazionale sono stati così controversi negli ultimi anni come la concessione di licenze obbligatorie per interventi farmaceutici brevettati.

Negli anni Ottanta del secolo scorso decine di Stati non hanno concesso la tutela brevettuale di prodotti farmaceutici [20].

L'accordo dell'Organizzazione Mondiale del Commercio (OMC) sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale (DPI) attinenti al commercio (TRIPS) [21] ha aperto una nuova e inedita era di regole globali in materia di proprietà intellettuale: è stato un punto di svolta nell'evoluzione della protezione della proprietà intellettuale.

L'accordo è stato negoziato durante l'Uruguay Round ed è entrato in vigore il 1° gennaio 1995 [22]. Esso stabilisce norme minime di protezione per una serie di DPI, che tutti gli Stati membri dell'OMC sono tenuti a rispettare e ad attuare attraverso la loro legislazione nazionale. Una disposizione chiave dell'accordo TRIPS obbliga i membri dell'OMC a fornire una protezione brevettuale obbligatoria per le invenzioni in tutti i settori tecnologici per un periodo minimo di venti anni. Inoltre i membri dell'OMC sono stati tenuti ad attuare l'accordo TRIPS come condizione per la loro adesione.

L'accordo TRIPS offre ai governi la flessibilità necessaria per modulare la protezione concessa al fine di raggiungere obiettivi sociali. Per quanto riguarda i brevetti, esso consente ai governi di prevedere eccezioni ai diritti dei titolari dei brevetti, ad esempio in caso di emergenze nazionali, pratiche anticoncorrenziali o nel caso in cui il titolare del diritto non fornisca l'invenzione, sempre che siano soddisfatte determinate condizioni.

L'accordo TRIPS ha causato un dilemma politico: da un lato i governi hanno accettato l'accordo per i benefici economici dovuti all'aumento del commercio, dall'altro, l'obbligo di concedere brevetti su medicinali e altre tecnologie sanitarie incide sulla disponibilità e l'accessibilità delle risorse sanitarie. Inoltre, sia i trattati internazionali, sia le norme nazionali richiedono ai governi di realizzare progressivamente il più alto livello di salute raggiungibile [23]: questo impegno chiesto ai governi rischia di configgere con le norme riguardanti i brevetti.

Per affrontare queste tensioni, nell'accordo TRIPS sono state incluse misure di salvaguardia: queste "flessibilità" consentono ai firmatari di adattare e utilizzare le leggi nazionali sulla proprietà intellettuale, le leggi nazionali sulla concorrenza, i regolamenti riguardanti la sanità e le leggi sugli appalti al fine di adempiere ai loro obblighi in materia di diritti umani e di salute pubblica. L'articolo 7, ad esempio, stabilisce che i diritti di proprietà intellettuale debbano promuovere l'innovazione tecnologica e la diffusione della tecnologia "a reciproco vantaggio dei produttori e degli utenti [...] in modo da favorire un benessere sociale ed economico e un equilibrio tra diritti e obblighi". L'articolo 8, paragrafo 1, stabilisce che "I membri possono, nel formulare o modificare le loro leggi e regolamenti, adottare le misure necessarie per proteggere la salute pubblica e l'alimentazione e per promuovere l'interesse pubblico in settori di vitale importanza per il loro sviluppo socioeconomico e tecnologico, purché tali misure siano coerenti con le disposizioni del presente accordo”.

In particolare, le flessibilità dell'accordo TRIPS comprendono:

- Importazioni parallele (art. 6): Le merci legittimamente immesse su un altro mercato possono essere importate da un altro mercato senza l'autorizzazione del titolare del diritto a causa dell'esaurimento dei diritti esclusivi di commercializzazione del titolare del brevetto.
- Criteri di brevettabilità (art. 27): I membri dell'OMC possono sviluppare le proprie definizioni di "novità", "attività inventiva" e "applicazione industriale". I governi possono rifiutare di concedere brevetti per tre motivi che possono riguardare la salute pubblica: invenzioni il cui sfruttamento commerciale deve essere impedito per proteggere la vita o la salute umana, animale o vegetale (art. 27.2); metodi diagnostici, terapeutici e chirurgici per il trattamento di esseri umani o animali (art. 27.3a); alcune invenzioni vegetali e animali (art. 27.3b).
- Eccezioni generali (art. 30): I governi possono prevedere limitate eccezioni ai diritti di brevetto, purché siano soddisfatte determinate condizioni. Ad esempio, le eccezioni non devono entrare "irragionevolmente" in conflitto con il "normale" sfruttamento del brevetto.
- Licenza obbligatoria (art. 31): Le licenze non volontarie possono essere concesse ad un terzo da un organo amministrativo, para-giudiziario o giudiziario debitamente autorizzato a utilizzare un'invenzione brevettata senza il consenso del titolare del brevetto, subordinatamente al pagamento di un adeguato compenso a seconda delle circostanze. La licenza obbligatoria è uno strumento particolarmente rilevante ed è brevemente discusso nel paragrafo 4.

- Uso pubblico (art. 31): Un'autorità governativa può decidere di utilizzare un brevetto, senza il consenso del titolare del brevetto stesso, per scopi pubblici e non commerciali, subordinatamente al pagamento di una remunerazione adeguata nelle circostanze di ciascun caso.
- Disposizioni in materia di concorrenza (art. 8, 31(k), 40): I membri possono adottare misure adeguate per prevenire o porre rimedio a pratiche anticoncorrenziali. Le misure comprendono le licenze obbligatorie rilasciate sulla base di comportamenti anticoncorrenziali e il controllo delle licenze anticoncorrenziali.
- Periodi di transizione (artt. 65, 66): I paesi meno sviluppati non sono tenuti a fornire brevetti o protezione dei dati in generale fino al 1° luglio 2021 e, per i prodotti farmaceutici, non sono tenuti a concedere o far valere brevetti o protezione dei dati fino al 1° gennaio 2033, o a una data successiva, come convenuto dai membri dell'OMC.

3. LA DICHIARAZIONE DI DOHA (2001)

Alla fine degli anni '90, i crescenti tassi di infezione da HIV e i prezzi elevati delle terapie contro

l'HIV indussero il governo sudafricano ad approvare l'emendamento n. 90/1997 sul controllo dei farmaci e delle sostanze affini. La modifica ha permesso la sostituzione generica dei farmaci non protetti da brevetto, prezzi trasparenti per tutti i farmaci e l'importazione parallela di farmaci brevettati. In risposta, nel 1998, l'Associazione sudafricana dei produttori farmaceutici e 40 (poi 39, a seguito di una fusione) ditte (prevalentemente multinazionali) intentarono una causa contro il governo sudafricano, sostenendo che la legge violava sia l'accordo TRIPS, sia la costituzione del paese. Le imprese erano sostenute dal governo degli Stati Uniti e dalla Commissione Europea. In seguito, la forte pressione dell'opinione pubblica indusse il governo degli Stati Uniti a ritirare l'appoggio al processo e conseguentemente, anche le ditte rinunciarono alla causa [24].

La flessibilità in merito ai brevetti farmaceutici è stata chiarita e rafforzata a livello internazionale dalla dichiarazione di Doha su TRIPS e sanità pubblica (2001) [25].

In quel periodo e a livello globale, la pandemia di AIDS aveva messo in risalto il fatto che i membri dell'OMC non avessero ancora raggiunto un consenso su come interpretare e applicare le flessibilità previste dall'accordo [26].

La quarta conferenza ministeriale dell'OMC, tenutasi a Doha, ha risposto alle preoccupazioni in materia di sanità pubblica relative alle epidemie di HIV/AIDS e all'accesso alle cure. I firmatari

della Dichiarazione di Doha hanno riconosciuto "la gravità dei problemi che affliggono la salute pubblica di molti paesi in via di sviluppo e meno sviluppati, in particolare quelli risultanti da HIV/AIDS, tubercolosi, malaria e altre epidemie"; hanno sottolineato la necessità che l'accordo TRIPS "faccia parte dell'azione nazionale e internazionale più ampia per affrontare questi problemi"; hanno riconosciuto "che la protezione della proprietà intellettuale è importante per lo sviluppo di nuovi farmaci", ma anche espresso "preoccupazioni circa i suoi effetti sui prezzi". La Dichiarazione di Doha è una pietra miliare nel dibattito sui diritti di proprietà intellettuale e sull'accesso ai medicinali e evidenzia che i TRIPS "possono e devono essere interpretati e attuati" per sostenere il "diritto di proteggere la salute pubblica [e] promuovere l'accesso ai medicinali per tutti", compresa la determinazione sovrana dei motivi in base ai quali possa essere rilasciata una licenza obbligatoria [27].

3.1. Licenze obbligatorie

Come riassunto sopra, nel quadro dell'accordo TRIPS, i membri dell'OMC hanno mantenuto una notevole flessibilità in materia di sanità pubblica. La flessibilità può essere utilizzata per adattare leggi locali, politiche e pratiche in materia di proprietà intellettuale al fine di soddisfare gli obiettivi in merito a diritti umani e sanità pubblica. Esse includono la possibilità di rilasciare licenze obbligatorie, determinare i criteri di brevettabilità, licenze volontarie, autorizzare l'importazione parallela, applicare eccezioni generali e utilizzare il diritto della concorrenza per limitare e porre rimedio all'abuso dei diritti di proprietà intellettuale nella legislazione nazionale.

Le licenze obbligatorie sono uno strumento politico importante per le autorità governative per promuovere l'accesso alle tecnologie sanitarie. Con una licenza obbligatoria, un governo impone i termini in base ai quali una licenza su un prodotto brevettato possa essere utilizzata in quel paese da terzi senza il consenso del titolare del brevetto. Mentre lo Stato nega ai titolari del brevetto un monopolio, non nega loro un compenso in quanto il beneficiario della licenza paga una royalty.

L'accordo consente la concessione di licenze obbligatorie nel quadro del tentativo generale dell'accordo di trovare un equilibrio tra la promozione dell'accesso ai farmaci esistenti e la promozione della ricerca e dello sviluppo di nuovi farmaci.

Va notato che l'espressione "licenza obbligatoria" non compare nell'accordo TRIPS.

L'espressione "altro uso senza autorizzazione del titolare del diritto" appare invece nel titolo

dell'articolo 31. La licenza obbligatoria è solo una parte di ciò, poiché "altro uso" include l'uso da parte dei governi per i propri scopi.

3.2. Licenze volontarie

Oltre alle flessibilità TRIPS, sono disponibili molti altri strumenti per migliorare l'accesso ai trattamenti.

Le licenze volontarie possono essere uno strumento significativo per ampliare l'accesso ai trattamenti [28]; esse sono contratti privati, tra titolari dei diritti e terzi, al fine di facilitare l'ingresso sul mercato di terapie più economiche. Con le licenze volontarie il titolare dei diritti mantiene in parte il controllo del mercato selezionando i paesi in cui le licenze volontarie sono negoziate e concluse. I termini e le condizioni delle licenze volontarie includono, ad esempio, il numero di pazienti da curare, i tipi di fornitori da cui devono essere acquistati i principi attivi farmaceutici e l'importo dei diritti d'autore versati.

Spesso le limitazioni geografiche sono un aspetto negativo delle licenze volontarie: i titolari dei diritti si riservano la prerogativa di individuare i paesi in cui intendano vendere il prodotto direttamente o attraverso altri accordi. Nonostante l'incidenza delle malattie (e, in alcuni casi, anche i livelli elevati di disuguaglianza di reddito), i paesi sviluppati e i paesi in via di sviluppo con livelli relativamente elevati di reddito pro capite sono di solito esclusi dal campo di applicazione delle licenze.

4. PROPOSTE RELATIVE AI DIRITTI DI PROPRIETA' INTELLETTUALE NEL SETTORE FARMACEUTICO

Poiché i medicinali protetti da brevetto hanno prezzi stabiliti dall'industria che li ha prodotti in condizioni di monopolio, i loro alti margini di profitto li rendono inaccessibili per i pazienti che vivono in Paesi con risorse limitate e comunque mettono a rischio la sostenibilità di sistemi sanitari pubblici, anche di Paesi relativamente ricchi.

Dato che i sistemi di protezione della proprietà intellettuale impediscono ai produttori di farmaci generici di offrire copie a basso costo dei nuovi farmaci prima della scadenza brevettuale, la domanda è se il creatore di un farmaco salvavita debba avere l'autorità legale per negare effettivamente questo farmaco a coloro che non possono permetterselo.

D'altra parte va sottolineato come potrebbe essere il mondo se non premiassimo le innovazioni farmaceutiche attraverso i brevetti. In un mondo del genere, è improbabile che una ricerca farmaceutica innovativa da parte industriale abbia luogo, poiché gli investimenti in ricerca e sviluppo si tradurrebbero quasi sempre in perdite economiche, non appena i concorrenti, liberi dal sistema dei diritti di proprietà intellettuale, copiassero le loro invenzioni e offrirono il prodotto a prezzi più bassi, non dovendo recuperare i costi di ricerca e sviluppo.

E' importante ricordare che esistono due ordini di problemi quando si parla di accesso ai farmaci salvavita. In primo luogo, a causa dei poteri monopolistici in materia di prezzi concessi agli innovatori per un periodo di tempo considerevole, le persone più svantaggiate non possono permettersi medicinali che sono ancora protetti da brevetto. Si tratta di un problema di accessibilità (cioè, i medicinali hanno un prezzo che va oltre la portata dei poveri). Tuttavia, la tutela brevettuale non è l'unico problema che mette in pericolo la salute dei Paesi più poveri nel contesto dell'innovazione farmaceutica. Dato che l'industria farmaceutica opera quasi esclusivamente nel settore "profit", scarseggiano i farmaci innovativi per malattie che colpiscono in prevalenza gli abitanti di Paesi a risorse limitate, le cosiddette "malattie neglette".

Riconosciuto che il problema dell'accesso ai farmaci è un problema di giustizia sociale di tipo globale, e appurato che il soddisfacimento del diritto alla salute necessita dell'effettivo accesso ai farmaci essenziali da dei pazienti, sottolineando che si tratta di industrie che non producono o vendono beni di consumo qualsiasi, ma medicine fondamentali per la realizzazione del diritto universale alla salute. E indubitabile, che l'attuale disciplina brevettuale limita de facto l'accessibilità ai farmaci nei Paesi a risorse limitate.

Che fare quindi? Due decenni fa, "una coalizione unica di attivisti, scienziati, uomini politici, economisti, celebrità e leader religiosi e di comunità di tutto il mondo ha sostenuto che a nessuno dovrebbe essere negato il trattamento salvavita (HIV/AIDS/) a causa della residenza o del reddito. Le economie di scala hanno sostenuto una spinta verso una produzione più efficiente e meno costosa e hanno fatto scendere i prezzi. Poi, i principali donatori (soprattutto il Global Fund) hanno acquistato farmaci generici hanno negoziato sconti sul prezzo e sul volume degli acquisti in grandi quantità. Nuovi meccanismi (come il *Medicines Patent Pool*, di cui riferiamo più oltre) facilitano l'accesso ai brevetti per consentire una produzione generica competitiva e lo sviluppo di prodotti migliori. La lezione proveniente dalla risposta all'HIV potrebbe essere

utilizzata per affrontare le altre disuguaglianze di salute e di accesso ai farmaci essenziali a livello globale. C'è bisogno di approcci innovativi basati sul concetto che i medicinali salvavita dovrebbero essere inquadrati come beni pubblici globali" [29].

Come si è detto, nel 2015, l'OMS ha incluso nell'*Essential Medicines List* (EML) diversi nuovi farmaci ad alto costo (ad esempio, farmaci oncologici e antivirali ad azione diretta per l'epatite C) [30]. Nonostante l'entusiasmo del pubblico per questa inclusione, l'accessibilità economica da parte dei pazienti e dei sistemi sanitari resta un problema. I governi dei Paesi più poveri hanno ricevuto dalle clausole di flessibilità del TRIPS una giustificazione per imporre misure volte a migliorare l'accesso ai medicinali, come l'imposizione di licenze obbligatorie [31].

Come osservano Burci e Gostin, le proposte volte a promuovere l'innovazione per lo sviluppo dei farmaci - aumentando al tempo stesso l'accessibilità economica - propongono di separare i prezzi dei farmaci dai costi di ricerca e sviluppo (R&S), riducendo così la dipendenza dell'industria dall'imporre prezzi elevati per recuperare i costi di R&S (32). Gli autori suggeriscono che un quadro globale per un'equa ripartizione dei benefici debba raggiungere tre obiettivi: finanziamento sostenibile, migliore definizione delle priorità e coordinamento tra gli attori.

4.1 I principi guida.

Nel 2016 la *Lancet Commission* sull'accesso ai farmaci essenziali ha pubblicato il rapporto sulle politiche esistenti, sugli strumenti per la promozione della copertura sanitaria universale e su una agenda per uno sviluppo globale sostenibile [15]. La Commissione ha individuato cinque settori cruciali per le politiche in materia di medicinali essenziali: fornire un paniere di medicinali essenziali; rendere accessibili i medicinali essenziali; garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali; promuovere l'uso di medicinali di qualità e ampliare l'offerta di medicinali essenziali mancanti. Le raccomandazioni della Commissione sull'accesso ai medicinali essenziali sono elencate di seguito:

- ! I governi e i sistemi sanitari nazionali devono prevedere un finanziamento adeguato per garantire l'inclusione dei medicinali essenziali nei pacchetti di prestazioni del settore pubblico e in tutti i regimi di assicurazione sanitaria.
- ! I governi e i sistemi sanitari nazionali devono attuare politiche che riducano l'ammontare della spesa out-of-pocket per i medicinali.

- ! La comunità internazionale deve adempiere ai propri obblighi in materia di diritti umani per sostenere i governi dei paesi a basso reddito nel finanziamento di un pacchetto di base di farmaci essenziali per tutti, se questi non sono in grado di farlo a livello nazionale.
- ! I governi e i sistemi sanitari nazionali devono investire nella capacità di monitorare accuratamente la spesa per i farmaci, in particolare i farmaci essenziali, sia nel settore pubblico che in quello privato, disaggregati tra spese prepagate e spese vive, e tra importanti popolazioni chiave.

Le raccomandazioni della Commissione per rendere più accessibili i medicinali essenziali sono le seguenti:

- ! I governi e i sistemi sanitari devono creare e mantenere sistemi di informazione per un monitoraggio sistematico dei dati sull'accessibilità economica dei farmaci essenziali, nonché sui prezzi e sulla disponibilità, nei settori pubblico e privato.
- ! I governi devono attuare una serie completa di politiche per ottenere prezzi accessibili per i medicinali essenziali.
- ! I governi e i sistemi sanitari devono sviluppare la capacità nazionale di creare sistemi che portino all'acquisto e al rimborso di farmaci essenziali a prezzi accessibili.
- ! I governi, i sistemi sanitari nazionali e l'industria farmaceutica devono promuovere la trasparenza condividendo informazioni sanitarie e sui medicinali.

4.2. I Partenariati pubblico-privato per lo sviluppo di farmaci (PDP)

Malattie infettive e neglette quali tripanosomiasi, leishmaniosi, tubercolosi, colera, malaria, HIV/AIDS, causano un immenso carico di sofferenza in tutto il mondo, affliggendo più della metà della popolazione mondiale e in particolare quella che vive in Africa e in Asia. Milioni di persone in queste aree in particolare, ma non solo, sono troppo povere per accedere ai prodotti delle più moderne ricerche scientifiche: I Partenariati pubblico-privato per lo sviluppo del prodotto (Product Development Partnership - PDP) sono per definizione delle organizzazioni non governative che – in collaborazione con diversi partner provenienti dal mondo accademico, dal mondo governativo, dall'industria privata e dal mondo della filantropia - sviluppano farmaci e strumenti innovativi e a prezzi abbordabili per le popolazioni colpite da malattie legate alla povertà e da malattie tropicali neglette, concentrandosi sui bisogni non soddisfatti dei pazienti e progettando prodotti specifici per i paesi a basso e medio reddito con un elevato carico di

malattia. Sebbene non abbiano come scopo principale il profitto, ma piuttosto il miglioramento della salute pubblica, i PDPs utilizzano pratiche del settore privato (portfolio approach) nelle loro attività di Ricerca & Sviluppo, per accelerare lo sviluppo di un prodotto e permettendo solo ai prodotti più promettenti di andare avanti. I PDPs così consentono lo sviluppo e la fornitura di nuovi farmaci, contribuendo a salvare milioni di vite umane e contemporaneamente offrendo alle aziende farmaceutiche vantaggi in termini di reputazione (Corporate Social Responsibility, CSR), connessioni con paesi in via di sviluppo, accesso a nuovi ed emergenti mercati. Sebbene nati in origine per malattie legate alla povertà e malattie tropicali neglette – oggi i PDPS non devono necessariamente esser limitati a queste, anzi: un loro auspicabile ed innovativo utilizzo deve necessariamente includere anche le malattie cronico-degenerative quali ad esempio cancro, diabete, malattie cardiovascolari.

4.3. **Le flessibilità del trattato TRIPS**

La Dichiarazione di Doha, come ricordato sopra, ribadisce il diritto sovrano dei governi a prendere misure per la protezione della salute pubblica. Essa inoltre riconosce le crescenti preoccupazioni per l'HIV e altre malattie; stabilisce la priorità delle preoccupazioni riguardanti la salute pubblica rispetto ai DPI; sostiene le interpretazioni dei TRIPS che consentono ai governi di adottare le misure necessarie per proteggere la salute delle loro popolazioni; definisce piani per far fronte alla particolare situazione dei PMS e dei paesi che non hanno la capacità di produrre i propri farmaci.

La Dichiarazione di Doha conferma che le flessibilità dei TRIPS non sono eccezioni ma, piuttosto, una parte fondamentale del meccanismo dei TRIPS.

In particolare, nella Dichiarazione si riconosce che "ogni membro ha il diritto di concedere licenze obbligatorie e la libertà di determinare i motivi su cui tali licenze sono concesse" e "per stabilire cosa costituisca un'emergenza nazionale o altre circostanze di estrema urgenza". Le crisi sanitarie pubbliche comprendono "quelle relative all'HIV/AIDS, alla tubercolosi, alla malaria e ad altre epidemie" e "altre circostanze di estrema urgenza". La Dichiarazione di Doha presta particolare attenzione ai membri dell'OMC con capacità di produzione insufficienti o inesistenti nel settore farmaceutico e riconosce che "potrebbero incontrare difficoltà nell'uso effettivo delle licenze obbligatorie nell'ambito dell'accordo TRIPS".

4.4. Il modello del *Medicines Patent Pool*

Il *Medicines Patent Pool* (MPP) [<https://medicinespatentpool.org>] è un'organizzazione internazionale di sanità pubblica che opera per aumentare l'accesso ai medicinali salvavita per i paesi a basso e medio reddito attraverso un modello di concessione volontaria di licenze e di pooling dei brevetti. Il meccanismo di finanziamento globale per la salute UNITAID, ha istituito il MPP nel 2010 su richiesta della comunità internazionale.

Attualmente, MPP negozia con i titolari di brevetti per ottenere licenze per i medicinali contro l'HIV, l'epatite C e la tubercolosi. Queste licenze consentono alle aziende farmaceutiche generiche di produrre e vendere, nei paesi in via di sviluppo, medicinali brevettati. Le licenze offrono anche la libertà di sviluppare nuovi trattamenti più adatti a contesti con risorse limitate, come le formulazioni pediatriche e le combinazioni a dosaggio fisso. La concorrenza tra molti produttori fa scendere i prezzi, il che a sua volta favorisce l'aumento della scala dei trattamenti. Il lavoro del MPP pool di brevetti sui medicinali dipende da partenariati con un'ampia gamma di soggetti interessati, tra cui la società civile, le organizzazioni internazionali, l'industria, i governi e i gruppi di pazienti. La collaborazione con le società holding di brevetti, le università e gli istituti di ricerca è fondamentale per il suo successo. Finora il MPP ha firmato licenze con nove titolari di brevetti a livello mondiale.

Il MPP è partner di organizzazioni internazionali, governi e società civile. Il MPP e l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), ad esempio, preparano previsioni congiunte per prevedere le future esigenze di trattamento.

MPP lavora a stretto contatto con i governi, la società civile e i gruppi di pazienti per comprendere le esigenze terapeutiche, gli attuali ostacoli all'aumento delle cure, i prezzi correnti sul mercato e le opzioni di acquisto.

MPP lavora per affrontare una sfida fondamentale per garantire un'equa distribuzione delle cure nei paesi a basso e medio reddito - la necessità di un modello collaborativo che consenta la condivisione della proprietà intellettuale.

- I brevetti hanno lo scopo di premiare la scoperta del trattamento fornendo agli innovatori l'esclusività.
- Le licenze su prodotti brevettati consentono la produzione o la vendita di medicinali a prezzi accessibili e di qualità garantita da più produttori per l'uso nei paesi in via di sviluppo.

- Le licenze facilitano inoltre lo sviluppo di nuove formulazioni e combinazioni a dosaggio fisso per adulti e bambini.
- MPP negozia licenze volontarie per i medicinali brevettati per incoraggiare il massimo impatto sulla salute pubblica.
- I termini e le condizioni vanno a vantaggio di un'ampia fascia di paesi in via di sviluppo. Le licenze non sono esclusive, non restrittive per incoraggiare la concorrenza dei generici, abbassare i prezzi e sostenere l'aumento delle cure.
- I titolari di brevetti e gli sviluppatori di prodotti hanno un modo efficace di condividere i loro prodotti innovativi con i paesi a risorse limitate attraverso accordi di licenza volontaria con MPP.
- Oltre ad avere la possibilità di ricevere royalty eque, le imprese possono contare sul MPP per gestire efficacemente i progetti di sviluppo dei loro sublicenziatari, garantendo versioni generiche di qualità dei prodotti originator.
- Le licenze comprendono deroghe all'esclusività dei dati e trasferimenti di tecnologia per accelerare la registrazione dei prodotti generici. Per le aziende farmaceutiche generiche, una licenza dell'MPP consente l'accesso a un ampio mercato nei paesi a basso e medio reddito.
- L'MPP elimina inoltre la necessità per le aziende di condurre trattative separate con più titolari di brevetti, fornendo uno "sportello unico" per ottenere licenze per i farmaci contro l'HIV, l'epatite C e la tubercolosi.

MPP concede in licenza i diritti di produrre e vendere i farmaci generici equivalenti a produttori e sviluppatori di prodotti farmaceutici generici di alta qualità. A differenza di alcuni accordi bilaterali, le licenze MPP non sono esclusive e favorevoli alla concorrenza. Le licenze sono compatibili con l'uso della flessibilità dell'accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS) e comprendono nella maggior parte dei casi disposizioni che consentono alle imprese generiche di vendere al di fuori del territorio concordato se non violano un brevetto.

I termini e le condizioni di licenza sono trasparenti e sono pubblicati sul sito web di MPP. Le società di origine che concedono una licenza MPP sono tenute a divulgare le informazioni sui brevetti aziendali. Infine, le licenze non sono restrittive, consentendo ai partner generici di combinare farmaci diversi e di sviluppare combinazioni a dosaggio fisso.

Infine, MPP sostiene l'obiettivo di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite per la salute accelerando l'accesso alle versioni generiche dei medicinali essenziali nei paesi a basso e medio reddito.

Nel maggio 2018, il MPP ha lanciato la sua strategia 2018-2022 per migliorare i risultati sanitari nei paesi a basso e medio reddito. Approvata dal Consiglio di MPP, la nuova strategia quinquennale fissa obiettivi ambiziosi per aumentare l'accesso ai farmaci contro l'HIV, l'epatite C e la tubercolosi nei paesi in via di sviluppo. Sulla base dei risultati di uno studio di fattibilità, il piano prevede anche **l'estensione del mandato del MPP ad altri farmaci brevettati ad alto valore medico, a cominciare dalle molecole che figurano nell'elenco dei medicinali essenziali (EML, Model List of Essential Medicines)** dell'Organizzazione mondiale della sanità. E' intuitivo che il sistema utilizzato da MPP per farmaci diretti contro grandi epidemie potrebbe essere esteso anche per creare accesso ad altri farmaci essenziali, inclusi quelli per le malattie croniche non trasmissibili.

CAPITOLO 2. IL PROBLEMA DELL'ELEVATO PREZZO DEI MEDICINALI

2.1 I FARMACI SERVONO, L'INDUSTRIA FARMACEUTICA PURE. TUTTAVIA...

Negli ultimi decenni, l'introduzione di nuovi farmaci innovativi ha migliorato la sopravvivenza e la qualità vita di milioni di pazienti in tutto il mondo. Farmaci straordinari hanno cambiato la storia naturale di malattie come l'AIDS e promettono di modificare la storia naturale di molte malattie infettive (come l'epatite virale da virus HCV) e di molte malattie croniche, inclusi alcuni tipi di cancro. Negli ultimi 15 anni, ad esempio, il tasso di sopravvivenza a 5 anni di pazienti con leucemia mieloide cronica è passata da meno del 20% a oltre il 90%. Tra l'altro, alcuni farmaci sono in grado di abbattere i costi sanitari a valle della malattia, prevenendo le complicazioni evitabili o ritardandone la progressione, con impatti importanti su occupazione e produttività.

Nonostante questi innegabili progressi, sia i responsabili politici dei Paesi che hanno sistemi sanitari che rimborsano i medicinali utilizzati dai pazienti sono sempre più preoccupati dalla reale sostenibilità del sistema. D'altra parte, se è vero che il processo di R&S è costoso e complesso ma non c'è dubbio che i costi affrontati dall'industria sono spesso illustrati in modo opaco. E che ci sono domande legittime sul grado di reale innovazione offerto da alcuni trattamenti.

E, infine, che alcuni prezzi sono e saranno stabiliti in base al prezzo pagato da operazioni finanziarie, cioè dall'acquisizioni da parte di grandi industrie farmaceutiche, di aziende più piccole che però hanno sviluppato farmaci innovativi. Sono storia recente acquisizioni costate fino 74 miliardi di dollari. E' ovvio che il prezzo di molti farmaci innovativi sono e saranno collegati alle operazioni finanziarie, alla necessità di "rientrare" dall'investimento, e non a un reale processo di "drug discovery" seguito da una effettiva attività di ricerca e sviluppo.

Insomma, come garantire, insieme, lo sviluppo di importanti innovazioni farmaceutiche, garantendo nel contempo un accesso sostenibile. In altre parole, come garantire un accesso adeguato ai nuovi medicinali a tutti coloro che ne hanno bisogno (ad un costo ragionevole) pur mantenendo gli incentivi all'innovazione ?

L'industria farmaceutica svolge un ruolo importante in diverse economie dell'OCSE, e dà lavoro a più di 1,2 milioni di persone. L'industria rappresenta quindi una quota significativa (0,8-0,9%) del totale dell'occupazione. Nel 2016, la spesa farmaceutica al dettaglio in Europa ha rappresentato il 16,5% della spesa sanitaria corrente. In media, nei paesi OCSE, ciò rappresenta l'1,4% del PIL.

E' noto che l'attività di R&S farmaceutica è soggetta a rischi, è costosa, e che il tempo medio tra la deposizione di un brevetto fino all'entrata in commercio del farmaco è di circa 10 anni. Anche se il contributo del settore pubblico è significativo, gran parte del rischio e dei costi sono a carico di imprese private e investitori. Anche perché la probabilità di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco che entri nella fase I di sperimentazione clinica varia dal 7% al 45%, a seconda del tipo di farmaco e del processo di approvazione. Insomma, la produttività della R&S farmaceutica, misurata sull'investimento per ogni farmaco approvato, è diminuita nel tempo. Tuttavia, va segnalato che l'arrivo della medicina di precisione e l'individuazione di target molecolari specifici potrebbe paradossalmente far calare i prezzi, perché la ricerca farmaceutica diventerà più mirata, sia in termini di potenziale efficacia che in termini di tossicità, che oggi è più prevedibile grazie alla *in silico toxicology*.

Nonostante un rallentamento della crescita negli anni 2000, la spesa farmaceutica è in forte aumento, soprattutto in alcune aree terapeutiche, come l'oncologia e le malattie rare. Per l'anno 2024 è prevista una spesa globale che supera 1200 miliardi di dollari.

I principali determinanti dell'aumento della spesa farmaceutica sono rappresentati da:

- Arrivo di innovazioni straordinarie, tuttavia associate a prezzi esorbitanti (ad esempio nell'area oncologica, onco-ematologica e nell'area delle malattie rare);
- Schemi terapeutici che associano più farmaci ad alto costo con conseguente raddoppio della spesa;
- Invecchiamento della popolazione;
- Incremento del numero dei pazienti in trattamento in linee terapeutiche successive alla prima;
- Cronicizzazione dei pazienti in trattamento;
- Fenomeni di non appropriatezza prescrittiva ;
- Invarianza dei prezzi dei farmaci per una insufficiente concorrenzialità nel mercato.

D'altra parte, l'innovazione è ancora carente in alcune aree ad alto fabbisogno, come ad esempio i nuovi farmaci antimicrobici (per contrastare il preoccupante fenomeno globale della resistenza agli antibiotici), l'Alzheimer e altre demenze non vascolari, e alcune malattie rare.

2.2. CENNI SULLA DETERMINAZIONE DEL PREZZO DEI FARMACI

Nei Paesi, come gli Stati Uniti, la cui sanità è prevalentemente "privata", in cui il prezzo del farmaco è libero, cioè non soggetto a contrattazione con le istituzioni deputate a rimborsarlo, il

prezzo di un nuovo farmaco viene stabilito dall'azienda produttrice che ne detiene il brevetto in base a regole che si avvicinano a quelle usate per qualsiasi altro bene di consumo: da una parte il valore percepito (in genere dagli utilizzatori, in questo caso medici e pazienti), dall'altra il margine di guadagno che l'industria intende ottenere. Oltre al cosiddetto "burden of disease", cioè al numero di potenziali utilizzatori (vastissima per i farmaci cardiovascolari, minima per alcune malattie rare). Infine, ovviamente, a quella che si chiama "ability to pay", cioè che ci sia la possibilità di pagare per quel prodotto farmaceutico. E' chiaro che questa determinazione del prezzo è solo in parte collegata ai reali costi dell'invenzione, alle attività di ricerca e sviluppo e ai costi di produzione. Nei casi limite già ricordati nei quali la disponibilità del farmaco derivi da un investimento finanziario importante, il prezzo sarà determinato soprattutto dalla necessità di recuperare il capitale investito. Un esempio ormai paradigmatico è quello del primo farmaco contro l'epatite C.

Gli Stati che invece dispongono di un Sistema Sanitario che rimborsa i farmaci, è il caso del nostro Paese che si è dotato di uno straordinario Sistema Sanitario Nazionale universalistico, la situazione è diversa. Perché viene utilizzata una combinazione di strumenti per regolare i prezzi e determinare il rimborso delle medicine, che è a carico della fiscalità generale, in pratica a carico dei contribuenti che pagano le tasse.

Questi Paesi utilizzano una combinazione di diversi strumenti, il più comune dei quali è quello del *benchmarking* internazionale (basando il prezzo che un paese paga per un farmaco su quello che altri Paesi stanno pagando). Tuttavia il prezzo rimborsato è spesso diverso da Paese a Paese, in quanto risulta da un insieme di fattori quali il sistema assicurativo di accesso al farmaco, il consumo, la ricchezza nazionale. La media, aritmetica o ponderata sulla popolazione, dei prezzi europei non può quindi misurare l'equità di un prezzo, ma è semplicemente una misura statistica utile per informarci circa la variabilità nel tempo e nello spazio dei prezzi in ambito comunitario. E' ovvio che questa modalità di definire il prezzo di rimborso non può valere in modo assoluto, perché diversa è la possibilità di rimborsare tra Paesi con economie diverse. E il cosiddetto "prezzo medio europeo" male si attanaglia ai farmaci innovativi che arrivano per la prima volta. Non si può sempre aspettare che altri Paesi lo rimborsino per capire come muoversi.

Gli strumenti più avanzati utilizzano le analisi costo-beneficio, spesso realizzate attraverso l'Health Technology Assessment (HTA), valutando aspetti come il "place in therapy" (cioè la valutazione di come si pone il nuovo farmaco rispetto ai farmaci già sul mercato) e la capacità di un nuovo farmaco di aumentare la sopravvivenza di un paziente, aggiustata sulla qualità di vita. Alcuni Paesi, ad esempio il Regno Unito, utilizzano un prezzo massimo di riferimento, basato sull'entità del beneficio osservato negli studi registrativi, basato sul QALY (Quality Adjusted Life Years): ad

ogni QUALY riconosco un valore economico massimo. La difficoltà a questo punto è nella misurazione e comparazione dei QUALY, quando non si tratti semplicemente di valutare l'aumento della sopravvivenza.

Un'altra modalità di negoziare il prezzo di un farmaco innovativo è basata sui cosiddetti *Managed Entry Agreements* (MEA), strumenti sia finanziari (tipo la metodica del prezzo/volume o il *payback*), sia "clinici", nel senso che prevedono la rimborsabilità di un farmaco a determinate condizioni: ad esempio che risulti effettivamente efficace a costo di non essere più rimborsato o rimborsato in misura minore se si rivelasse meno efficace di quanto atteso (*payment by result*). I MEA sono utilizzati in molti Paesi, ma la loro attuazione non è sempre ideale, per la difficoltà della misurazione dei risultati e sono limitati a prodotti innovativi il cui rapporto costo/efficacia sia incerto al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre prove aggiuntive raccolte nel corso della commercializzazione possono far luce sul loro effettivo valore. In pratica, si concordano prezzi di default inizialmente bassi, con eventuali aumenti di prezzo o pagamenti supplementari, se e quando saranno disponibili elementi di prova ulteriori che dimostrino che gli obiettivi prestazionali predefiniti sono stati raggiunti. Idealmente, questi accordi incentivano le imprese a dimostrare, con dati solidi, spesso ottenuti in studi nel "mondo reale", cioè nella pratica clinica, le "prestazioni" dei loro prodotti. Ovviamente, questo allargamento delle prove "a favore" non dovrebbero soppiantare il valore degli studi randomizzati e controllati che restano la fonte primaria delle prove da cui valutare efficacia, sicurezza ed economicità.

Più recentemente, sta prendendo piede il cosiddetto "value-based pricing" cioè la valutazione del prezzo basato sul valore complessivo del farmaco in termini di salute, parametrando il tutto anche sulla possibilità di abbattere costi sanitari che stanno a valle della malattia. Si tratta di introdurre una prospettiva di "sistema", con una valutazione che include anche il valore sociale del farmaco e il suo impatto sulla salute di popolazione. Certo, se non bilanciato anche da una valutazione dei costi sostenuti, e del potenziale bacino di utilizzatori, il value-based pricing potrebbe portare (e in qualche caso è successo) alla fissazione di prezzi straordinariamente alti.

Infine, occorre tener presente la frequente evoluzione della storia "clinica" di un farmaco, che spesso "entra" per una specifica indicazione, che, nel tempo evolve, allargando la platea dei possibili utenti. E' il caso di molti farmaci, inizialmente registrati e rimborsati a prezzi altissimi per una malattia rara (i cosiddetti *orphan drugs*), che poi allargano il bacino dei potenziali utenti con nuove indicazioni cliniche. E' chiaro che in questo caso il prezzo di rimborso fissato all'inizio andrebbe rinegoziato.

Poi, ovviamente, molti Paesi, il nostro non ancora in modo sostanziale, utilizzano la leva della scadenza brevettuale, cioè l'arrivo di farmaci equivalenti o generici (per i farmaci chimici) o di farmaci biosimilari (per i farmaci biologici) che ovviamente hanno costi più bassi.

2.3. PROPOSTE GENERALI PER IL FUTURO, A VALENZA CONTINENTALE

- **Promuovere l'impiego utilizzo di farmaci generici e biosimilari.**
- **Valutare la possibilità di gare d'appalto congiunte.**
- **Creare una "Clearing House" europea** con informazioni sul reale prezzo di rimborso dei farmaci, che condivida in modo anonimo e aggregato i dati dei diversi Paesi.
- **Migliorare lo scambio di informazioni** tra diverse autorità per condividere le informazioni legate ai diversi tempi di del ciclo di vita di un medicinale.
- **Creazione di modelli alternativi di finanziamento per la R&S**, che prevedano l'ingresso di finanziatori pubblici in termini di Ricerca e Sviluppo (l'esempio delle Partnership Pubblico-Privato utilizzate per le malattie neglette, che potrebbero essere estese ad altri ambiti terapeutici).
- **Introdurre il concetto di Prezzo uniforme**, ad esempio, per tutti gli Stati membri dell'UE che poi potranno settarlo in base ai diversi livelli di reddito e alla capacità contributiva dei Paesi.
- **Accelerare l'accesso al mercato per i medicinali che presentano vantaggi potenziali significativi.**
- La Food & Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno già attuato vari percorsi di approvazione per accelerare l'accesso al mercato per trattamenti potenzialmente in grado di modificare la storia naturale di una malattia in modo significativo (i cosiddetti **farmaci breakthrough**).
- **Facilitare la cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA).**
- **Incoraggiare la cooperazione nelle trattative sui prezzi**, nei contratti o negli appalti. Questo è già in atto in una certa misura (ad esempio, l'accordo BeNeLuxAI e l'accordo di La Valletta) aumentando il potere negoziale degli acquirenti, la concorrenza tra i venditori e imponendo una maggiore disciplina nei processi di negoziazione e di determinazione dei prezzi.
- **Promuovere la concorrenza sui mercati dei brevetti.**
- **Esplorare la possibilità di rimborsi "a pacchetto" per patologia o area di cura, ad esempio in oncologia.**
- **Promuovere la concorrenza sui mercati non coperti da brevetto.**

- **Perfezionare e uniformare la metodica del Value Based pricing.**
- **Norme speciali quando il previsto l'impatto sul bilancio è elevato.** Un esempio è il sistema che l'Australia ha messo in atto, che prevede un approccio “all you can eat” sulle terapie HCV, negoziando un prezzo complessivo massimo e garantito, stimato sulla platea dei possibili beneficiari (che tuttavia possono anche aumentare, senza aggarvio di spesa). Determinando in anticipo la magnitudo, si dà certezza sia all'industria che alle autorità preposte al rimborso. Si potrebbe anche cominciare a pensare a un sistema simile riflettendo sull'auspicato avvento di uno o più trattamenti efficaci per la cura di una condizione altamente prevalente come il morbo di Alzheimer.
- **Sviluppare nuovi incentivi "push and pull" per l'innovazione, ad esempio per** incoraggiare l'innovazione in settori con “*unmet needs*”, come i nuovi antimicrobici che contrastino il problema globale delle resistenze, la demenza non vascolare e le malattie rare.
- **Creare Partenariati pubblico-privati per lo sviluppo di nuovi prodotti,** dando priorità a investimenti nella ricerca che non attraggono il settore privato, ma dove il settore pubblico può contribuire in modo sostanziale allo sviluppo di prodotti specifici. In questo caso, l'accesso a prezzi accessibili potrebbe essere garantito da licenze volontarie o dall'acquisto di brevetti.
- **Rafforzare la base informativa pubblica sui costi di ricerca e sviluppo, sganciandoli dai costi che derivano da acquisizioni.**
- **Aumentare la trasparenza dei prezzi nei mercati farmaceutici.** L'opacità dei mercati farmaceutici è elevata e in aumento, sia all'interno che all'esterno delle aziende. Anche a causa del proliferare di accordi riservati tra l'industria e gli enti pubblici che si occupano dei rimborsi
- **Horizon Scanning.** Questa è un'attività essenziale affinché gli enti e le agenzie pubbliche che rimborsano i prezzi dei farmaci non si facciano trovare impreparati all'immissione sul mercato e alla diffusione di nuovi medicinali: si tratta di capire per tempo “cosa sta arrivando” in termini di medicinali innovativi (le cosiddette “pipe-line” farmaceutiche), per valutarne e prevederne l'impatto in termini di spesa e soprattutto in termini di salute delle persone, ma anche del potenziale impatto sui sistemi sanitari. Molti Paesi sono stati certamente colti di sorpresa quando il primo farmaco contro l'HCV è arrivato sul mercato e non aveva accantonato le risorse necessarie. Anche l'arrivo di nuove combinazioni di farmaci anti-HCV andava prevista per tempo, perché ha ovviamente indotto una drastica riduzione dei prezzi.

2.4. PROPOSTE SPECIFICHE PER L'ITALIA

Ecco alcune idee su ciò che l'Italia può fare a livello europeo (in linea con gli ultimi sviluppi nel dibattito sull'accesso ai farmaci in Europa):

1) **Mantenere viva la discussione critica sui diritti di proprietà intellettuale.**

L'attuale guerra aperta tra generici e originatori sulla recente proposta della CE per la rinuncia al certificato protettivo complementare (SPC) in Europa e i rispettivi sforzi di lobbying che hanno portato a questa proposta parlano di quanto sia controverso e acceso il dibattito sulla proprietà intellettuale. Gli Stati membri dell'Europa istruire la (prossima) Commissione sui passi successivi, compresa un'eventuale revisione della legislazione, ad esempio sull'esclusività dei dati e/o sugli incentivi per gli orfani. Nessuno Stato membro può farlo da solo: L'Italia dovrebbe schierarsi a favore di Stati membri come i Paesi Bassi nel sostenere il seguito da dare alle revisioni critiche di alcuni aspetti del quadro UE in materia di proprietà intellettuale. L'Italia, insieme ad altri Stati membri, dovrebbe valutare il costo delle esclusività e dei monopoli basati sui brevetti.

2) **La disponibilità di farmaci autorizzati a livello centrale che non arrivano mai sul mercato in numerosi paesi dell'UE è un'altra questione in cui sono possibili azioni/iniziative politiche nei prossimi mesi.** Gli Stati membri dovrebbero modificare la legislazione esistente in modo da obbligare le imprese a lanciare i loro prodotti in tutti gli Stati membri dell'UE e a contrastare efficacemente la sequenza dei lanci secondo le strategie di marketing delle imprese. L'Italia può sollevare la questione e ottenere il parere favorevole di altri Stati membri dell'UE di piccole e medie dimensioni. Ciò riconfermerà la sua posizione di leader all'interno del Gruppo della Dichiarazione di La Valletta.

3) **Rivedere la legislazione sui farmaci orfani.** C'è un chiaro consenso politico tra gli enti o le istituzioni che si occupano di rimborsabilità, sul fatto che il sistema viene abusato, dato che abbiamo un numero sempre maggiore di farmaci orfani che hanno poi raggiunto volumi da *blockbuster*. La legislazione sui farmaci orfani in Europa è un successo, e il suo spirito deve essere sostenuto, ma l'abuso deve essere scoraggiato. Anche su questo fronte è necessaria un'azione politica comune di più di uno Stato membro dell'Unione europea.

4) **Cogliere le opportunità offerte dalla recente proposta di regolamento CE sulla valutazione delle tecnologie sanitarie.** I negoziati in corso in seno al Consiglio possono servire a risolvere il problema, dando forza al nuovo sistema HTA a livello europeo. Ciò ripristinerà l'HTA come guardiano e abilitatore di un'autentica innovazione terapeutica basata sulle esigenze di salute pubblica piuttosto che sull'imitazione.

- 5) **Lavorare alle iniziative intergovernative regionali come BeNeLuxAI e il Gruppo La Valletta.** Si tratta di scelte politiche pragmatiche, che devono essere considerate una risorsa e non devono essere date per scontate. Non dovrebbero essere ridotti a semplici meccanismi di riduzione dei prezzi, simili a bazar turchi. Ma Beneluxai e La Valletta sono importanti per affrontare e mitigare gli effetti dell'asimmetria informativa tra industria e governi.
- 6) **Necessità di definire, mappare e tracciare il sostegno pubblico che va nella Ricerca & Sviluppo di farmaci. Si tratta di un contributo sostanziale di conoscenze che spesso l'industria farmaceutica utilizza e che andrebbe valutato.** I ministeri della salute dovrebbero collaborare con i ministeri della ricerca e delle finanze/economia per mappare l'ampio spettro di sostegno offerto alle aziende farmaceutiche (ruolo delle università e degli istituti di ricerca, assistenza finanziaria diretta, agevolazioni fiscali, crediti e incentivi, costi di esclusività per il pubblico, contributi in natura, solo per citarne alcuni) dal settore pubblico.
- 7) **Necessità di una riforma normativa dell'EMA.** L'EMA è in primo luogo un organismo scientifico, ma le sue decisioni e priorità hanno senza dubbio implicazioni economiche, commerciali e politiche di vasta portata. L'EMA è in effetti il fiore all'occhiello dell'UE, ma ciò non dovrebbe impedirci di esaminare criticamente le lezioni apprese e gli errori commessi nel corso dei 23 anni di esistenza dell'EMA. Altrettanto importante per discutere di questioni di cattura normativa, come migliorare la trasparenza nei rapporti dell'autorità di regolamentazione con le aziende farmaceutiche.
- 8) **L'Italia e gli altri Stati membri dovrebbero incoraggiare la DG Concorrenza a mostrare i propri denti e a fare di più nel settore farmaceutico.** Il diritto e la politica di concorrenza sono strumenti potenti. Gli Stati membri devono promuovere una sana e solida concorrenza con i generici e i biosimilari.
- 9) Infine, ma non meno importante, ci deve essere spazio per **sperimentare modelli alternativi di sviluppo di farmaci.** Abbiamo un disperato bisogno di "blue sky", di idee fuori dagli schemi di pensiero corrente. Le casse malattia, i fondi pensione, i contribuenti, i ministeri della sanità dovrebbero mettere in comune le risorse e le competenze per lanciare studi di fattibilità e possibili progetti pilota per provare nuovi modelli che affianchino le esclusività monopolistiche basate sui brevetti.
- 10) Si dovrebbe riflettere sullo **sviluppo di modelli di rimborso dei prezzi veramente innovativi** a breve e medio termine. Gli strumenti a nostra disposizione, come i MEA, hanno già mostrato i loro limiti (anche se devono comunque essere difesi in assenza di altre idee).

In conclusione, così come riportato dal Panel della Commissione Europea sulle azioni da intraprendere per affrontare il problema degli elevati costi dei farmaci innovativi, ecco le sfide future e le azioni che potrebbero essere intraprese:

Le sfide:

- ! La crescita della spesa farmaceutica dovuta all'ingresso di nuovi farmaci innovativi ad alto costo, nell'attuale quadro istituzionale, crea sfide finanziarie per i sistemi sanitari.
- ! E' probabile che l'attuale percorso di crescita non possa essere proseguito a tempo indeterminato.
- ! E' necessario disegnare nuovi modelli per garantire che a) l'innovazione "che conta" sia prodotta; b) che i pazienti abbiano accesso all'innovazione; e c) che i sistemi sanitari restino finanziariamente sostenibili.
- ! Questo contesto necessita di modelli di rimborsabilità innovativi per i nuovi farmaci che permettano di raggiungere questi tre obiettivi.

Le azioni:

La necessità di premiare la ricerca e lo sviluppo di prodotti farmaceutici innovativi è fuori discussione. Tuttavia, i Paesi che dispongono di un sistema sanitario finanziato dalla fiscalità generale devono necessariamente:

- ! Richiedere una maggiore trasparenza dei prezzi e dei costi, compreso il riconoscimento che prezzi elevati non sempre corrispondono a elevati costi di Ricerca e Sviluppo.
- ! Rivedere i meccanismi che premiano l'innovazione, oltre alla protezione della proprietà intellettuale, per promuovere e premiare le innovazioni di alto valore possono essere sviluppati. Ciò è particolarmente vero quando vengono prese in considerazione le aree terapeutiche trascurate o mancanti.
- ! In pratica occorre esplorare nuovi modelli di promozione dell'innovazione, prevedendo premi significativi a fronte di un maggiore valore aggiunto terapeutico, sviluppando metodologie appropriate per misurare il valore sociale dei prodotti farmaceutici.
- ! I sistemi di rimborsabilità dovrebbero evolvere nella direzione di pagare il dovuto per l'acquisizione di un "pacchetto terapeutico", non di un singolo prodotto (cioè il solo farmaco).
- ! Infine, è ovvio che occorre creare piattaforme di dialogo che coinvolgano tutte le parti interessate, inclusa l'industria farmaceutica.

Bibliografia essenziale sulla proprietà intellettuale in campo farmaceutico

1. 't Hoen E. Private patents and public health. Changing intellectual property rules for access to medicines. 2016. <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2016/07/Private-Patents-Public-Health.pdf>
2. Gruskin S, Tarantola D. Health and human rights. In: Gruskin S, Grodin MA, Annas GJ, Marks SP (Eds). Perspectives on health and human rights. New York: Routledge; 2005, p. 3-57.
3. Gostin LO. Public health law. Power, duty, restraint. University of California Press – The Milbank Memorial Fund: Berkeley – New York; 2008, p. 270-83.
4. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 22 July 1946, entered into force 7 April 1948. <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf?ua=1>.
5. United Nations. Universal Declaration of Human Rights. Adopted and proclaimed by United Nations General Assembly Resolution 217 A (III) on 10 December 1948. <http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/>.
6. United Nations. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. Adopted and opened for signature, ratification, and accession by United Nations General Assembly Resolution 2200 A (XXI) on 16 December 1966. Entered into force on 3 January 1976 in accordance with article 27. <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx>
7. Faunce T. Human rights. In: Ten Have H (Ed.). Encyclopedia of Global Bioethics. Springer Reference: Dordrecht; 2016, vol. 2, p. 1555-62.
8. International Conference on Primary Health Care, World Health Organization. Declaration of Alma Ata. Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf?ua=1.
9. Global Conference on Primary Health Care, World Health Organization. Declaration of Astana. Global Conference on Primary Care. Astana, Kazakhstan. 25-26 October 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>.
10. Cullet P. Patents and medicines: the relationship between TRIPS and the human right to health. *International Affairs* 2003;79(1):139-60.
11. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines. 19th edition, April 2015; Rev. November 2015. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
12. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: Progress and challenges. *Lancet* 2003;361(9370):1723-9.
13. World Health Organization. WHO Essential Medicines and Health Products. Annual Report. 2015. www.who.int/medicines/publications/emp_annual-report2015/en/.

14. United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies. Report. 2016. www.unsgaccessmeds.org/final-report/.
15. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017;389(10067):403-76.
16. Witty A. Scaling up for universal health coverage. *Lancet* 2017;389(10067):343-345.
17. World Health Organization. Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers. October 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250625/1/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf?ua=1>.
18. Ghinea N, Lipworth W, Day R, Hill A, Dore GJ, Danta M. Importation of generic hepatitis C therapies: bridging the gap between price and access in high-income countries. *Lancet* 2017; 389(10075):1268-72.
19. Edlin BR. Access to treatment for hepatitis C virus infection: time to put patients first. *Lancet Infect Dis* 2016;16(9):e196-e201.
20. United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD). The TRIPS Agreement and developing countries, UNCTAD/ITE/1. 1996. http://unctad.org/en/docs/ite1_en.pdf.
21. Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization, signed in Marrakesh, Morocco on 15 April 1994. Annex 1C. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS Agreement). https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agm0_e.htm.
22. United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD), International Centre for Trade and Sustainable Development (ICTSD). Resource Book on TRIPS and Development. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
23. United Nations General Assembly. General Assembly. Seventieth session, Item 73 (b) of the provisional agenda - Promotion and protection of human rights: human rights questions, including alternative approaches for improving the effective enjoyment of human rights and fundamental freedoms. Report of the Special Rapporteur in the field of cultural rights, A/70/279. 4 August 2015. www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/70/279.
24. 't Hoen E. TRIPS, pharmaceutical patents and access to essential medicines: a long way from Seattle to Doha. In: Gruskin S, Grodin MA, Annas GJ, Marks SP (Eds). Perspectives on health and human rights. New York: Routledge; 2005, p. 203-22.
25. World Trade Organization. Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health. WT/MIN(01)/DEC/W/2, adopted on 14th November 2001. https://www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm.
26. Skyes, A. TRIPS, Pharmaceuticals, Developing Countries, and the Doha "Solution" John M. Olin Program in Law and Economics Working Paper No. 140, 2002.

http://chicagounbound.uchicago.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1596&context=law_and_economics.

27. United Nations Development Program (UNDO). Good practice guide: Improving access to treatment by utilizing public health flexibilities in the WTO TRIPS Agreement. 2011.

<http://www.undp.org/content/undp/en/home/librarypage/poverty-reduction/good-practice-guide-improving-access-to-treatment-by-utilizing-public-health-flexibilities-in-the-wto-trips-agreement.html>.

28. Amin T. Voluntary licensing practices in the pharmaceutical sector: An acceptable solution to improving access to affordable medicines. 2007.

<http://static1.1.sqspcdn.com/static/f/129694/1099999/1192729231567/Oxfam+-+Voluntary+Licensing+Research+IMAK+We>

29. Vella S, Wilson D. Access to medicines: lessons from the HIV response. *Lancet HIV* 2017;4(4):e147-e149.

30. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 19th list. 2015. www.who.int/selection_medicines/committees/expert/.

31. United Nations - Office High Commissioner Human Rights. Guiding Principles on Business and Human Rights: Implementing the United Nations “Protect, Respect and Remedy” Framework. 2011. www.ohchr.org/Documents/Publications/GuidingPrinciplesBusinessHR_EN.pdf.

32. Burci G, Gostin LO. Privatized pharmaceutical innovation vs access to essential medicines: A global framework for equitable sharing of benefits. *JAMA* 2017;317(5):473-4.

Bibliografia essenziale sul drug pricing

Paris, V. and A. Belloni (2013), “Value in Pharmaceutical Pricing”, OECD Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>

OECD (2018), Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264307391-en>

Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) (2017). Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines.

Available at: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/019_innovative_payment_models_en.pdf

Unitaid (2016). An economic perspective on delinking the cost of R&D from the price of medicines. Geneva, World Health Organization. Available at:

https://unitaid.eu/assets/Delinkage_Economic_Perspective_Feb2016.pdf