



DOCUMENTO I-COM
LA GOVERNANCE MULTILIVELLO
DEL SETTORE FARMACEUTICO

CONVEGNO I-COM
LA GOVERNANCE DEL SETTORE FARMACEUTICO IN ITALIA:
COME RIACCENDERE IL MOTORE DELL'INNOVAZIONE
ROMA, 28 NOVEMBRE 2007

AUTORI

MARIA ALESSANDRA ROSSI, UNIVERSITÀ DI SIENA E I-COM
ALESSANDRO SPINA, UNIVERSITÀ DI SIENA E I-COM

Questo documento rappresenta il primo passo di un più ampio programma di ricerca che l'Area Innovazione di I-com ha avviato sulla relazione fra regolazione e politiche di incentivazione dell'innovazione nel settore farmaceutico. la prossima tappa del programma prevede la realizzazione di una ricerca a carattere empirico la cui conclusione è prevista per aprile 2008.

Indice

1. Introduzione: la sfida di una <i>governance</i> efficiente	5
2. Quali obiettivi?	6
3. La <i>governance</i> farmaceutica nel contesto europeo	9
3.1 Profili di convergenza regolatoria	9
3.2 L’Agenzia per i Medicinali Europea	14
3.3 Profili di divergenza	15
4. L’Agenzia Italiana del Farmaco	18
5. La <i>governance</i> del settore farmaceutico nella sanità italiana	21
5.1 Il riparto delle competenze Stato-Regioni in materia farmaceutica	21
5.2 Il finanziamento del sistema multi-livello	26
5.3 Un <i>bias</i> nel bilanciamento degli obiettivi?	29
6. Quattro spunti di riflessione	33
6.1 Il nodo del coordinamento Stato-Regioni	33
6.2 La partecipazione degli stakeholder	34
6.3 Il riconoscimento e la valorizzazione dell’innovatività dei farmaci	34
6.4 Semplificazione e qualità della regolazione	35

I. Introduzione: la sfida di una governance efficiente

Definire un efficiente sistema di *governance* del settore farmaceutico costituisce, per il decisore pubblico, una difficile sfida. In questo settore, non solo entrano in gioco molteplici livelli istituzionali, ma gli obiettivi di politica pubblica sono molti, spesso divergenti e legati da forti complementarità strategiche. Gli effetti – positivi e negativi – di scelte compiute nel perseguimento di uno specifico obiettivo condizionano la capacità di perseguire gli altri, generando circoli virtuosi o viziosi. Il grado di coordinamento richiesto è quindi particolarmente elevato.

Inoltre, le informazioni rilevanti per la definizione di una *governance* efficiente sono disperse fra regolatori e soggetti regolati, portatori di interessi collettivi e fra i diversi livelli istituzionali, il che implica che strumenti di coordinamento “*top-down*” basati sulla logica premio-sanzione non siano sufficienti in quanto non consentono di valorizzare informazioni disperse ed essenziali.

Infine, sulla *governance* farmaceutica, in quanto legata inscindibilmente al sistema sanitario – terreno di più avanzata sperimentazione dell’autonomia regionale – incidono profondamente le dinamiche dell’assetto istituzionale complessivo del Paese. Ne consegue la possibilità che il delicato bilanciamento di obiettivi che essa richiede tenda ad essere distorto da logiche parzialmente estranee al settore.

Questo documento propone una ricognizione degli aspetti salienti dell’evoluzione del sistema di *governance* farmaceutica multi-livello, mettendo in luce: (a) la dinamica dell’attribuzione delle competenze fra diversi livelli di governo, dalla dimensione europea a quella regionale, e le logiche ad essa sottese; e (b) il tipo di strumenti di coordinamento adottati. A livello europeo si riscontra, evidentemente, una tendenza alla convergenza di alcuni profili regolatori che può offrire spunti interessanti per l’armonizzazione di ulteriori aspetti e la tendenza all’adozione di strumenti innovativi di *soft law*. Nello specifico contesto italiano, si riscontra piuttosto una tendenza alla frammentazione delle politiche dei livelli decisionali decentrati ed il ricorso prevalente a strumenti di coordinamento Stato-Regioni di tipo “*top-down*”.

I nodi da sciogliere sono molti. Un’indicazione di carattere generale che emerge dall’analisi riguarda la necessità di uno sforzo volto a rendere la definizione della *governance* del settore più indipendente dalle generali dinamiche dell’assetto istituzionale italiano. Queste ultime hanno finora dominato in Italia la *governance* farmaceutica. All’equilibrato bilanciamento di obiettivi richiesto dal settore si è infatti sostituita la logica dell’“emergenza” nel controllo dei conti pubblici indotta dalle contraddizioni e i conflitti di un sistema istituzionale ancora immaturo, ai danni dell’obiettivo dell’incentivazione dell’innovazione.

Ci sono molti motivi che suggeriscono la necessità di svincolare, per quanto possibile, la *governance* farmaceutica dalle implicazioni del mancato raggiungimento di un equilibrio nell’evoluzione in senso federalista dello Stato. Fra questi, merita attenzione il fatto che la “logica del federalismo” che ben si

attaglia al settore sanitario nel suo complesso, si attaglia meno al settore farmaceutico, ove obiettivi di politica industriale quali il potenziamento dell'innovazione dovrebbero rivestire un ruolo più rilevante.

Per procedere in questo senso appare opportuno: (a) identificare più chiaramente di quanto si sia fatto finora gli elementi del sistema che richiedono coordinamento a livello centrale (si pensi, in particolare, al ticket e ai prezzi di riferimento); (b) tentare di ridurre gli elementi di contraddizione fra politiche predisposte a livello centrale e a livello decentrato, dal momento che queste ultime potrebbero vanificare gli effetti delle prime; e (c) cercare nuovi strumenti di coordinamento, che non siano basati esclusivamente sulla logica premio-sanzione ma che costituiscano anche un mezzo per reperire e valorizzare le informazioni disperse nel sistema.

2. Quali obiettivi?

L'intervento regolatore dello Stato svolge, nel settore farmaceutico, un ruolo chiave e molteplice. L'autorità pubblica interviene, infatti, sia sul versante della produzione, regolando le diverse fasi del processo di R&S (dalla fase preclinica alla fase di immissione in commercio - v. box 1), che sul versante della domanda, predisponendo misure di fissazione o controllo sui prezzi e definendo le condizioni di rimborsabilità dei farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Essa riveste, dunque, il triplice ruolo di regolatore, acquirente e principale finanziatore del settore.

Box 1: Le fasi del processo di R&S farmaceutica

Discovery

Corrisponde alla decisione di avviare un determinato progetto di ricerca, cui seguono tutte quelle attività volte a illustrare, verificare e supportare l'idea iniziale e l'assunto che ha dato il via al programma. Conclusione della fase è l'identificazione di una molecola, cui viene attribuito il nome di *lead*, con caratteristiche tali da permettere la decisione di proseguire il progetto. La durata di questa fase può variare da pochi mesi ad alcuni anni in funzione della complessità del progetto nonché degli approcci metodologici e tecnologici adottati.

Fase 0 o pre-clinica

L'obiettivo della fase 0 è verificare in laboratorio il maggior numero possibile di caratteristiche positive e negative di un farmaco, nonché l'attività terapeutica. Essa comporta esperimenti su animali da laboratorio che servono a comprendere le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di una sostanza. In pratica un principio attivo deve possedere una via di somministrazione accettabile, venire assorbito una volta somministrato, poi raggiungere i suoi bersagli, esplicare la sua azione e venire eliminato; il tutto, ovviamente, senza essere tossico. La fase 0 richiede da 2 a 3 anni e costituisce il 30% dell'investimento totale. Gli aspetti di tossicità che vengono valutati per un farmaco sono relativi agli effetti immediatamente conseguenti alla somministrazione (tossicità acuta) e quelli che originano da un uso protratto nel tempo (tossicità cronica). Inoltre, si verificano tutti i possibili effetti genotossici, teratogeni o cancerogeni. Una volta selezionate le molecole si genera la documentazione necessaria, che viene presentata; la fase si conclude effettivamente quando viene autorizzata la somministrazione sull'uomo.

Fase clinica I

È la prima sperimentazione sull'uomo, e si effettua su un numero limitato (da 20 a 50) di volontari sani (o in casi particolari anche su volontari malati) e serve a confermare quanto sperimentato sull'animale, cioè che la molecola non è pericolosa. Chiaramente, la sperimentazione non è volta ad individuare effetti terapeutici, visto che si effettua su soggetti per definizione "sani", ma solo a monitorare la possibile tossicità.

I test avvengono in ambito ospedaliero, dove i soggetti possono essere tenuti sotto osservazione dal personale medico. La fase dura in media uno o due anni, a seconda dell'indicazione terapeutica della molecola.

Fase clinica II

La sperimentazione si allarga coinvolgendo un numero maggiore di individui, affetti dalle patologie che rientrano nella probabile attività terapeutica del candidato-farmaco. In questo modo si identifica la patologia (o le patologie) verso le quali la molecola è sicuramente attiva. Ulteriore scopo della fase II è stabilire la dose minima efficace sull'uomo e il regime di somministrazione ottimale (posologia e durata del trattamento). Contemporaneamente si continuano ad acquisire informazioni sulla sicurezza e tollerabilità della molecola. La conclusione di questa fase è un risultato clinico di efficacia terapeutica accompagnata da un grado di tollerabilità e di accettazione di effetti collaterali compatibili con il trattamento e la patologia coinvolta.

Fase clinica III

Rappresenta l'ultima verifica prima dell'entrata in commercio, e quindi deve soddisfare un numero molto ampio di requisiti, tanto che può richiedere alcuni anni. La sperimentazione si effettua su qualche centinaio di pazienti che vengono divisi in gruppi ai quali verrà somministrato il nuovo principio attivo o il placebo per un test che viene chiamato del *doppio cieco*. In questa fase, infatti, si deve verificare se la nuova molecola offre dei vantaggi, rispetto a quelle già esistenti, che ne giustificano la commercializzazione, tanto che se il prodotto è indirizzato ad un'area terapeutica dove esiste già sul mercato un prodotto leader ed universalmente riconosciuto dalla comunità clinica, è richiesto di aggiungere un gruppo di pazienti trattato in parallelo con il prodotto esistente. Gli studi di III stadio sono quindi i più complessi e costosi e richiedono tempi di chiusura particolarmente lunghi.

Registrazione

Se il prodotto supera la fase III è pronto per essere sottoposto al giudizio delle autorità per l'AIC. Per essere commercializzato, un farmaco deve ottenere un AIC dalla competente autorità pubblica. A tal fine l'azienda farmaceutica instaura una procedura amministrativa in cui deve dimostrare l'efficacia, sicurezza e qualità del proprio prodotto. A tal fine l'azienda deposita un dossier che contiene i risultati delle sperimentazioni condotte nelle precedenti fasi cliniche. Il dossier viene verificato dal comitato tecnico-scientifico dell'autorità pubblica che, in presenza di dubbi o incertezze, può richiedere un'integrazione dei dati forniti. In tal caso, le aziende devono produrre i dati e le informazioni richiesti, eventualmente sottoponendo il farmaco ad ulteriori sperimentazioni.

Fase IV – Farmacovigilanza

Nessun controllo *ex ante* può garantire il rischio "zero" dei prodotti farmaceutici. Anche dopo essere stato immesso in commercio, un farmaco continua ad essere monitorato affinché siano prontamente riscontrate eventuali reazioni avverse, effetti collaterali o una sconosciuta efficacia terapeutica. L'insorgere di eventi negativi inaspettati nell'uso di farmaci porta ad un meccanismo di revisione dell'AIC che può portare ad un'eventuale revoca o alla adozione di misure restrittive nel consumo.

Un difficile equilibrio di obiettivi

La sovrapposizione dei diversi ruoli svolti dall'autorità pubblica suggerisce immediatamente l'esistenza dei conflitti fra i diversi obiettivi di *policy* sottesi a tali ruoli per i quali in Italia, ma non solo, si cerca un difficile bilanciamento. La politica farmaceutica aspira, in primo luogo, a garantire il raggiungimento di obiettivi di salute pubblica quali l'accesso a medicinali sicuri ed efficaci, l'appropriatezza prescrittiva e la qualità delle cure. Affinché il perseguimento di questo obiettivo sia sostenibile nel tempo, la politica farmaceutica deve anche assicurare il contenimento dei costi o, più propriamente, il raggiungimento di un equilibrio finanziario che sia in grado di proteggere nel tempo la capacità del sistema di tutelare efficacemente il diritto alla salute.

Il contenimento dei costi

Il contenimento dei costi costituisce dunque non un obiettivo primario del sistema, quanto piuttosto un obiettivo funzionale a quello, prioritario, della tutela della salute o forse semplicemente uno strumento, seppur rilevante, di politica economica piuttosto che un obiettivo in senso proprio. A questi obiettivi, che la politica farmaceutica condivide con la politica sanitaria, si affiancano poi obiettivi di politica industriale, quali l'incentivazione della ricerca e sviluppo e il mantenimento dei livelli occupazionali del settore, che rivestono un ruolo marcatamente più rilevante nel settore farmaceutico in senso stretto rispetto al settore sanitario.

Investire in R&S dei farmaci

Questo rappresenta il primo dei profili di complessità della regolazione farmaceutica sui quali si intende qui richiamare l'attenzione. Il bilanciamento dei diversi interessi in gioco, già difficile in campo sanitario, è ancor più delicato in ambito farmaceutico, per via del rilievo che in questo ambito assume la necessità di ponderare gli effetti di singoli interventi regolatori sugli obiettivi di politica industriale. Le decisioni in tema di prezzi e rimborsabilità incidono sia direttamente che indirettamente sul ritorno sugli investimenti in R&S: direttamente, determinando i compensi ottenibili dal soddisfacimento della domanda pubblica, ed indirettamente, incidendo sulla diffusione delle innovazioni nel tessuto economico e, per questa via, sui profitti derivanti da componenti private della domanda. La tensione esistente fra il perseguimento dell'obiettivo dell'equilibrio finanziario del SSN e la necessità di offrire sufficienti incentivi all'innovazione farmaceutica è fin troppo evidente in tutti i paesi sviluppati e si è manifestata con particolare chiarezza in Italia. Lo Stato acquirente e finanziatore ha spesso preso il sopravvento, nel tentativo di contenere la crescita della spesa pubblica e dei deficit sanitari.

Complementarità strategiche

Il secondo profilo di complessità attiene al fatto che, in campo farmaceutico più che in altri settori industriali, le scelte di politica pubblica sono caratterizzate da *complementarietà strategiche*. L'intensità e la direzione degli effetti di ciascuna opzione regolatoria dipendono sia dalla presenza di fattori di sistema quali il contesto macro-economico, socio-economico e politico e le opportunità tecnologiche, ma anche dalle altre scelte di politica pubblica, secondo processi di feed-back ed interazioni che possono generare processi che si auto-rinforzano

(circoli virtuosi così come circoli viziosi). L'evoluzione storica del settore farmaceutico in Europa e negli Stati Uniti, e la profonda divergenza che si è venuta a creare fra i due sistemi nel tempo, mostrano chiaramente quali siano le opportunità e i pericoli insiti nell'esistenza di complementarità strategiche nelle scelte di *policy* (Henderson e al., 1999). Se, da un lato, negli Stati Uniti i fattori di contesto e le scelte regolatorie sembrano aver trovato una felice convergenza nel promuovere lo sviluppo di un sistema farmaceutico caratterizzato dal più alto livello di investimento in ricerca e sviluppo e dai maggiori risultati in termini di capacità di delivery sul mercato di farmaci innovativi, in Europa l'esistenza di complementarità strategiche ha mostrato le sue implicazioni negative, portando ad una progressiva riduzione della competitività del sistema.

Un insieme ampio di stakeholders

Infine, un'efficace *governance* della regolamentazione farmaceutica comporta la gestione delle interazioni dinamiche fra un insieme particolarmente ampio di soggetti, che include le imprese farmaceutiche, i pazienti, i medici e gli operatori del SSN, i distributori all'ingrosso e i farmacisti, nonché i diversi livelli di governo cui è attribuito potere decisionale. Questo comporta un doppio insieme di problemi. Da un lato, ciascuno dei soggetti coinvolti è, di norma, portatore di interessi spesso divergenti, la cui composizione genera costi per il sistema. Dall'altro lato, ciascuno dei soggetti coinvolti è depositario di informazioni rilevanti ai fini della definizione delle strategie di *governance* efficienti del sistema, il che riduce fortemente l'efficacia e l'efficienza di strategie di *governance* cosiddette "top-down", ovvero elaborate sulla base delle sole informazioni disponibili al livello centrale di governo ed imposte mediante meccanismi "command-and-control".

La letteratura ha messo in luce ad esempio meccanismi di regolazione *riflessiva* che consentano di superare i fallimenti "comunicativi" di una regolazione "dall'alto" (Ayres I.- Braithwaite J., 1992, Scott C., 2004), con una preferenza invece per quei momenti di dialogo tra regolatori e regolati e per le occasioni di attivo coinvolgimento degli stakeholders nella predisposizione di regole del sistema. Come presupposto fondamentale dei meccanismi di dialogo, appare fondamentale che le autorità pubbliche rafforzino l'*accountability* del sistema regolatorio: innanzitutto agendo sulla trasparenza dei meccanismi decisionali delle procedure di autorizzazione e di quelle di determinazione dei prezzi dei farmaci, e, inoltre, garantendo spazi di partecipazione effettivamente allargata: in questo senso, l'adozione da parte dell'EMA di procedure di *notice and comment* pubbliche prima dell'adozione di nuove regole sembra da accogliere positivamente e da recepire in maniera più estesa anche a livello nazionale.

3. La governance farmaceutica nel contesto europeo

3.1 Profili di convergenza regolatoria

L'esistenza di differenti procedure di approvazione dei farmaci nei singoli paesi della Comunità Europea è stata storicamente uno degli ostacoli per la creazione

di un mercato comune dei prodotti farmaceutici. La disomogeneità degli standard tecnici nazionali disciplinanti l'immissione in commercio di farmaci non rappresentava certo una peculiarità del solo quadro regolatorio farmaceutico. Tuttavia, essa risultava irragionevole per diversi motivi.

Un solo farmaco, molte autorizzazioni

Innanzitutto il processo di produzione di medicinali, a partire dal dopoguerra, ha assunto carattere globale (Braithwaite e Drahos, 2000). I soggetti industriali coinvolti hanno dimensioni e strutture transnazionali e dunque le logiche di penetrazione di mercato trascendono i confini nazionali. La frammentazione del "mercato comune" europeo sotto il profilo della regolazione comportava, dunque, la moltiplicazione dei costi amministrativi sostenuti dalle imprese risultando, talvolta, in una distorsione delle decisioni imprenditoriali.

Le società multinazionali erano indotte ad adottare un approccio separato per ciascun Stato Membro della Comunità (Oraz-Kaitin-Lasagna, 1992), per via non soltanto di scelte di convenienza economica relative alle diverse politiche nazionali di remunerazione del farmaco, ma anche delle asimmetrie nelle procedure di autorizzazione nazionali, di lunghezza, onerosità e complessità variabile. Pertanto, alcune società multinazionali non trovavano conveniente richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto in ogni singolo Stato membro e, di converso, alcune società con base nazionale preferivano limitarsi a commercializzare i propri prodotti esclusivamente nel paese di appartenenza.

In secondo luogo, come si è accennato, il processo regolatorio in questo settore richiede l'aggregazione di informazioni che sono disperse fra una molteplicità di soggetti. Le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio costituiscono un potente strumento di generazione di tali informazioni e dunque esistono importanti economie di scala anche dal punto di vista dei regolatori. La frammentazione delle procedure di autorizzazione riduce l'entità delle economie di scala raggiungibili.

Le autorizzazioni erano barriere al mercato comune

Le barriere tecniche al "mercato comune" sono state tradizionalmente difficili da eliminare. La riluttanza degli Stati Membri al tentativo di armonizzare questi aspetti della regolazione si spiega con la volontà di esercitare, anche relativamente ad essi, un forte controllo sull'offerta di farmaci per i diversi obiettivi di politica sanitaria e industriale che abbiamo già messo in luce.

Ciò non può sorprendere se si riflette sul fatto che la natura particolarmente sensibile degli interessi sottesi al bene farmaco ha sempre provocato una commistione fra profili strettamente tecnico-giuridici e logiche di politica pubblica. Ciò vale sia per gli aspetti di diritto pubblico che per quelli di diritto privato, come ad esempio quelli connessi con la protezione della proprietà intellettuale, ed in particolare della brevettabilità dei composti farmaceutici.¹

¹ Ne sono un evidente riprova il fatto che in Italia, prima della famosa sentenza della Corte Costituzionale del 1978, la protezione brevettuale dei farmaci era considerata incompatibile con il nostro testo costituzionale, o i dibattiti e alle proteste che ha sollevato la vicenda della protezione brevettuale di farmaci essenziali nei paesi in via di sviluppo.

Le dinamiche di armonizzazione delle regole in materia di autorizzazione dei medicinali, meritano dunque una approfondita riflessione che potrebbe offrire spunti utili a comprendere come si evolverà in futuro il quadro normativo dei farmaci in Europa, anche per gli aspetti che ancora presentano una sostanziale disomogeneità quali i meccanismi di determinazione dei prezzi e della rimborsabilità.

La prima direttiva farmaceutica

E' dunque utile accennare all'evoluzione della normativa comunitaria in materia di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Nel 1965 la Comunità Europea ha emanato la prima direttiva "farmaceutica", di soli 25 articoli. La *Direttiva 65/65* del 26 gennaio 1965 non era, infatti, diretta ad istituire meccanismi di riconoscimento sovranazionale delle procedure di autorizzazione, che rimanevano disciplinate secondo le regole di ciascun Stato Membro. Essa però fissava, oltre all'obbligo esplicito di una preventiva autorizzazione all'immissione in commercio, i criteri che le procedure di registrazione nazionali avrebbero dovuto rispettare. I criteri individuati erano quelli di *qualità, sicurezza ed efficacia*, e non erano presi in considerazione altri fattori economici nella valutazione dei nuovi prodotti medicinali. Inoltre, la direttiva conteneva disposizioni dirette all'armonizzazione della definizione di "medicinale" e dei tempi massimi per la procedura di autorizzazione; venivano disciplinati anche la sospensione e la revoca dell'AIC nonché l'etichettatura e il confezionamento dei medicinali.

Il comitato per le specialità medicinali

La successiva azione legislativa comunitaria segue a dieci anni di distanza e si sostanzia nell'emanazione delle *Direttive 75/318 e 75/319* del 20 maggio 1975. Queste riforme legislative prevedono due importanti novità nella direzione di una più estesa armonizzazione delle procedure di AIC degli Stati Membri.

L'art. 8 della Direttiva 75/319 dispone la creazione di un organismo collegiale composto da rappresentanti degli Stati Membri e della Commissione - il "comitato per le specialità medicinali" - la cui funzione era individuata nel "*facilitare l'adozione di un atteggiamento comune da parte degli Stati Membri rispetto alle autorizzazioni all'immissione in commercio*". L'istituzione di questo comitato era funzionale ad un intervento di ben più ampia portata quale il riconoscimento della possibile efficacia *ultra-nazionale* dell'AIC nazionale, secondo il canone e le modalità del "mutuo riconoscimento". Su questo fondamento di diritto positivo, una società poteva, una volta ottenuta un'AIC da un'autorità nazionale, scegliere cinque paesi in cui ottenere un'AIC per lo stesso prodotto. L'autorizzazione originaria doveva dunque essere presa in considerazione dalle altre autorità nazionali, unitamente al parere del "comitato": con ciò si intendeva rendere più spedito il processo di AIC e facilitare la trasferibilità dell'efficacia delle AIC nazionali nel territorio comunitario.

Il "comitato per le specialità medicinali", seppur dotato di soli poteri consultivi, rappresentava la prima embrionale istituzionalizzazione della collaborazione tra "reti" di autorità di regolazione degli Stati Membri che si compirà successivamente con la creazione dell'Agenzia di settore - l'EMEA - oltre che influire direttamente attraverso un meccanismo di *path dependency* sull'architettura istituzionale dell'Agenzia.

L'introduzione di una procedura di "mutuo riconoscimento" delle AIC nazionali pur tuttavia non portò ai risultati sperati. Le politiche nazionali sulla registrazione dei farmaci non vennero modificate anche perché la decisione finale in merito alla registrazione restava interamente affidata alle autorità di regolazione nazionale (ARN), che potevano bloccare il riconoscimento dei pareri favorevoli delle altre ARN. La ricognizione della esperienza ci mostra che i casi di "obiezione" ai pareri favorevoli del comitato erano frequenti e restava una sfiducia reciproca tra ARN che accettavano le valutazioni "straniere" collegate ai fascicoli; vi è poi addirittura prova che alcune aziende farmaceutiche, ed in particolare quelle tedesche, rifiutassero l'utilizzo della procedura semplificata di mutuo riconoscimento come "punto di principio" (Van De Gevel, 1992; Braithwaite-Drahos, 2000).

L'avvento delle biotecnologie

La negativa esperienza delle prime procedure di mutuo riconoscimento portò nel 1987 all'adozione della *Direttiva 87/22* del 22 dicembre 1986, tesa a disciplinare l'immissione in commercio di medicinali *ad alta tecnologia ed in particolare le biotecnologie*. Questa disposizione poneva in essere una procedura "composita" la cui istruttoria iniziava e terminava con una decisione a livello di singola ARN ma che incorporava un sub-procedimento obbligatorio che si svolgeva in seno al "comitato" (Vogel, 1998). La società richiedente l'AIC si trovava dunque ad interagire nel corso della istruttoria non solo con l'ARN di riferimento ma anche attraverso il "comitato" con le ARN degli altri paesi. Il parere finale del "comitato" non era comunque vincolante per le decisioni in merito all'approvazione del prodotto da parte delle singole ARN.

La procedura centralizzata

Ma la vera e propria rivoluzione regolatoria in materia di farmaci è stata la creazione nel 1995 dell'EMA e l'istituzione di due nuove procedure per l'approvazione di farmaci a livello comunitario, con *Regolamento 2309/1993* del 22 luglio 1993 (successivamente sostituito dal *Regolamento 726/2004*).

La procedura di approvazione centralizzata assegna per la prima volta la decisione a livello interamente comunitario. Le società possono proporre domanda direttamente all'Agenzia che poi la ritrasmette per la valutazione al suo organo tecnico-scientifico e cioè il "comitato" che era previsto dalla Direttiva 87/22 per giungere all'*assessment*. Sulla base dei pareri ufficiali dell'EMA, la Commissione Europea autorizza la commercializzazione di nuovi medicinali.

L'EMA delega la valutazione di un farmaco ad una specifica ARN che agisce come *rappporteur*. Una seconda ARN agisce come *co-rappporteur* per avere un doppio controllo della valutazione. Seppure tale procedura era obbligatoria solo per i farmaci biotecnologici, poteva essere scelta dalle aziende farmaceutiche anche in maniera facoltativa. Nell'ottobre 1995, il primo farmaco approvato attraverso la procedura centralizzata riesce ad ottenere l'AIC estesa a tutto il territorio comunitario². La preferenza accordata dalle industrie farmaceutiche a questa procedura si riscontra nel numero di procedure iniziate utilizzando questa opzione anche per quelle classi di farmaci per cui la procedura non è obbligatoria ma facoltativa.

² Si tratta della medicina per l'infertilità *Gonal-F*, prodotto da una società americana.

Legificazione comunitaria degli anni '90

Il quadro regolatorio comunitario si è ulteriormente arricchito nel corso degli anni con l'emanazione di una lunga serie di direttive che hanno aumentato in maniera incrementale il grado di uniformità delle legislazioni nazionali in relazione ad aspetti specifici del mercato dei farmaci, quali i medicinali derivati dal sangue e dal plasma umani (*Direttiva 89/381*), la distribuzione all'ingrosso di medicinali ad uso umano (*Direttiva 92/25*), la pubblicità dei medicinali (*Direttiva 92/28*) e i medicinali omeopatici (*Direttiva 92/73*). La legislazione comunitaria farmaceutica ha visto dunque un'importante fase di espansione negli anni '90, grazie al susseguirsi di questi atti legislativi e delle azioni politiche della Commissione nel senso dell'eliminazione di barriere alla creazione di un mercato unico dei farmaci. Il completamento di quest'intensa fase di armonizzazione è avvenuto nel 2001 con la *Direttiva 2001/83* del 6 novembre 2001, che ha razionalizzato i molteplici interventi del legislatore comunitario succedutisi offrendo un vero e proprio codice relativo ai medicinali per uso umano che consta di 65 articoli. Gli aspetti disciplinati dal codice sono non soltanto le procedure di autorizzazione, ma anche la fabbricazione e produzione di medicinali, l'etichettatura e i foglietti illustrativi, la distribuzione all'ingrosso dei medicinali, la pubblicità, la farmacovigilanza³. In Italia, la direttiva 2001/83 è stata recepita dal decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219

Il presente sistema di autorizzazione dei medicinali negli Stati membri della Comunità Europea prevede un articolato ma armonizzato quadro giuridico.

Riepilogando si possono distinguere tre modalità di autorizzazione:

- una **centralizzata** a livello comunitario che ha come centro di riferimento l'EMA, è obbligatoria per i farmaci biotecnologici e per quelli considerati particolarmente innovativi⁴ e si conclude con un AIC valida nell'intero territorio della Comunità (riferimento *Regolamento 726/2004*);
- una **interamente nazionale**, che si svolge presso l'ARN, con fasi e struttura sostanzialmente uniformate a livello comunitario, e si conclude con un provvedimento di AIC valido nel paese in cui la procedura è stata istruita (riferimento *art. 8 Direttiva 2001/83*);
- una **mista**, per cui alla richiesta di AIC nazionale segue una seconda fase in cui vi è il coinvolgimento istituzionale di ARN di altri Stati. Questa interconnessione delle procedure può avvenire o in fase di richiesta di autorizzazione (cd. procedura "decentrata") o dopo che l'AIC nazionale è già stata concessa (cd. **procedura di "mutuo riconoscimento"**). In entrambi i casi il farmaco approvato ha un'AIC valida in più stati membri (*art. 28 Direttiva 2001/83*)

³ Nel marzo 2004 sono state emanate altre due direttive, la 2004/24/CE riguardante i medicinali vegetali tradizionali, per cui è prevista una procedura semplificata per ottenere l'AIC e la direttiva 2004/27/CE diretta a rendere più chiari definizioni e punti del codice comunitario che si prestavano ad ambigue interpretazioni.

⁴ L'Allegato del regolamento 726/2004 fornisce una lista dei farmaci che devono essere obbligatoriamente autorizzati dalla Comunità (ad es. quelli che contengono una sostanza nuova non autorizzata che abbia come indicazione terapeutica il trattamento di alcune malattie quali il cancro); l'Art. 3 del regolamento 726/2004 prevede una clausola molto ampia per l'applicazione facoltativa delle procedure centralizzate; infatti al di là dei medicinali espressamente contemplati nell'allegato, possono essere autorizzati medicinali contenenti una sostanza attiva nuova non autorizzata prima nel territorio della comunità o quelli per cui "il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un'innovazione significativa sul piano terapeutico scientifico e tecnico e che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse dei pazienti o della sanità animale a livello comunitario"

Il ruolo dell'EMA nel sistema di autorizzazione dei medicinali è importantissimo sia come diretto interessato dalla richiesta di autorizzazione nel caso delle procedure centralizzate sia come mediatore in caso sorgano conflitti nel riconoscimento delle AIC nazionali.

Una doppia convergenza

Nonostante le iniziali difficoltà, l'armonizzazione della regolazione farmaceutica è avvenuta attraverso un meccanismo che possiamo definire di "doppia" convergenza; innanzitutto attraverso una progressiva standardizzazione delle misure tecniche adottate negli ordinamenti giuridici degli Stati membri (ad es. definizioni comuni dei tempi di risposte alle domande di registrazione); e in secondo luogo attraverso la sovrapposizione alle misure di convergenza decentrata, di una vera e propria convergenza istituzionale, basata su meccanismi e strutture di carattere sovranazionale (come ad es. la creazione dell'EMA e un *track* comunitario obbligatorio per la registrazione di farmaci biotecnologici). Le due azioni di convergenza sembrano aver dato luogo ad una dinamica positiva, rafforzandosi vicendevolmente.

Un esempio di questo fenomeno di "doppia" convergenza è la regolazione degli aspetti di farmacovigilanza. Le norme sulla gestione dei rischi da reazioni avverse contenute nel codice di cui alla Direttiva 2001/83 prevedono, infatti, precisi obblighi sia per gli Stati Membri (per es. un sistema di raccolta di informazioni collegate all'effettivo consumo di farmaci, art. 102) sia, attraverso la legislazione derivata, per le singole aziende titolari di AIC (per es. obbligo di avere a titolo stabile e continuativo personale qualificato per la farmacovigilanza, art. 103), nonché per l'EMA, che deve provvedere a costituire una rete informatizzata per agevolare lo scambio di informazioni inerenti la farmacovigilanza per consentire a tutte le autorità competenti la condivisione simultanea delle stesse (cfr. art. 105 e vedi l'attivazione della rete *Eudravigilance*).

3.2 L'Agenzia per i Medicinali Europea

L'EMA, creata nel 1993, risente del modello di coordinamento delle strutture regolatorie nazionali incorporato dal precedente "comitato per le specialità medicinali", istituito nel 1975, attraverso l'inclusione di rappresentanti ed esperti scientifici che sono scelti dagli Stati membri e che di solito rappresentano le rispettive ARN. Questa caratteristica rende il comitato una vera e propria "rete" di regolatori. L'eterogeneità su base nazionale dei componenti di questo organo comporta che esso sia particolarmente funzionale non solo relativamente ai compiti scientifici, ma anche da una prospettiva politica. Gli appartenenti al comitato conoscono infatti bene il *background* regolatorio degli Stati Membri e hanno un importante valore aggiunto in termini di *policy* poiché sono in grado non solo di analizzare tecnicamente, ma anche di *giudicare i rischi* dei prodotti farmaceutici (Krapohl, 2004).

Il regolamento istitutivo definisce l'EMA "responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche messe a disposizione dalle autorità competenti per gli Stati Membri per la valutazione e la vigilanza dei medicinali"⁵. L'Agenzia è composta oltre

⁵ Art. 55 del Regolamento 726/2004

che dal “comitato per le specialità medicinali”, da altri comitati con compiti specifici⁶, da un segretariato con compiti di assistenza tecnica e amministrativa ai comitati, da un direttore esecutivo e da un consiglio di amministrazione. I comitati sono costituiti da gruppi di lavoro che hanno un’esperienza scientifica specifica in determinati settori.

Flessibile e “porosa”

Se comparata con la FDA americana, l’EMA si presenta dotata di una struttura amministrativa leggera, perché utilizza il personale di tutte le ARN dell’Unione Europea.

L’Agenzia è un organo indipendente nell’amministrazione comunitaria ma agisce sotto il controllo degli Stati Membri, che hanno la maggioranza nel consiglio direttivo. L’Agenzia è inoltre dotata di propria autonomia finanziaria, con introiti in parte provenienti dal bilancio comunitario e in parte direttamente da quote pagate delle aziende farmaceutiche che intendono “*ottenere o conservare un’autorizzazione*” (art.57 punto 1) o utilizzano in altri modi i servizi dell’Agenzia.

La creazione dell’EMA rappresenta un’evoluzione positiva sotto diversi aspetti. Essa ha istituzionalizzato un livello amministrativo sovranazionale nel settore farmaceutico con importanti compiti di raccordo e coordinamento delle diverse ARN. Il sovrapporsi di questo nuovo livello regolatorio ha indotto ad un clima di maggiore cooperazione e fiducia al livello regolatorio nazionale. Ciò è dimostrato dal fatto che, anche nelle procedure di “mutuo riconoscimento”, i casi di obiezioni e conflitto tra pareri scientifici delle diverse ARN sono sensibilmente diminuiti. Inoltre, anche dal punto di vista del design istituzionale, la flessibilità di quest’organo, indispensabile nel settore farmaceutico, previene una sclerotizzazione in senso burocratico dell’importante componente tecnico-scientifica dell’agenzia di regolazione (Kaufer, 1990).

3.3 Profili di divergenza

Se, da un lato, vi è stato un impiego massiccio delle direttive e dei regolamenti al fine di armonizzare l’autorizzazione dei medicinali, molto poco è stato fatto da un punto di vista legislativo per addivenire ad un’armonizzazione comunitaria dei sistemi di fissazione dei prezzi dei farmaci. È significativo, ad esempio, che tutti gli atti legislativi comunitari che introducono norme comuni per l’autorizzazione dei medicinali contengono una clausola di salvezza per cui le disposizioni “*non pregiudicano le competenze degli Stati Membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali o di inclusione dei medesimi nell’ambito d’applicazione dei regimi nazionali d’assicurazione contro le malattie o dei regimi di sicurezza sociale*”⁷

Non vi è dunque armonizzazione, ma è stata lasciata piena autonomia agli Stati Membri nella disciplina dei meccanismi di determinazione dei prezzi dei farmaci. Essi incontrano, ovviamente, solo i limiti imposti dai principi del diritto comunitario e cioè che le misure dirette o indirette di fissazione dei prezzi

⁶ Oltre al “comitato per le specialità medicinali”, l’Agenzia è composta dai seguenti comitati: “comitato per i medicinali veterinari; comitato per i medicinali orfani; comitato per i medicinali a base di piante” e a seguito dell’emanazione del Regolamento 1901/2006, un “comitato pediatrico”.

⁷ La stessa clausola è contenuta all’art. 4 co. 3 della Direttiva 2001/83 e all’art. 1 co. 2 del Regolamento 726/2004

non debbano rappresentare discriminazioni *de jure* o *de facto* tra prodotti nazionali o importati e che il prezzo sia remunerativo dell'attività imprenditoriale⁸.

La direttiva sulla trasparenza dei prezzi

L'unico atto legislativo comunitario in materia di prezzi dei farmaci è la *Direttiva 89/105/CEE* che fissa procedure di trasparenza e partecipazione cui si devono conformare le disposizioni legislative, regolamentari o amministrative adottate dagli Stati Membri per fissare o controllare il prezzo dei farmaci. In particolare, le norme contenute nella direttiva prevedono: (a) la fissazione di un massimo di 90 giorni dal ricevimento di sufficienti informazioni entro cui le autorità competenti sono tenute ad emettere decisioni sui prezzi; (b) le modalità di comunicazione per le decisioni di diniego; (c) che le misure di congelamento dei prezzi (*price freeze*) siano soggette a revisione annuale per verificare la continua sussistenza delle ragioni macroeconomiche che ne sono ragione; e (d) che siano esplicitate le motivazioni alla base dell'adozione di meccanismi di intervento sui profitti o di decisioni relative all'inclusione di determinati farmaci nelle liste di rimborsabilità. Com'è evidente, la direttiva sembra essere molto limitata e dispone solo misure di armonizzazione di alcuni elementi di trasparenza nelle procedure nazionali di fissazione dei prezzi dei farmaci.

La direttiva sulla "trasparenza dei prezzi" si proponeva di essere la prima misura tesa ad uniformare il sistema dei prezzi dei farmaci in Europa, ma, retrospettivamente, sembra essere l'ultima.

La mancanza di competenze dirette da parte della Comunità è sicuramente un freno all'eventuale adozione di misure di armonizzazione dei prezzi dei farmaci; l'art. 152 del Trattato CE prevede solo una limitata estensione dei poteri della Commissione sulle politiche di salute pubblica.

Questa situazione ha costretto la Commissione a cercare politiche che potessero superare la situazione di isolamento dei mercati nazionali in assenza di poteri in merito alla fissazione dei prezzi, da un lato applicando il diritto antitrust nei casi di importazione parallela di farmaci, dall'altro sperimentando forme nuove di regolazione quali *l'open method of coordination*.

Le importazioni parallele

L'esistenza di margini di differenza sui prezzi di farmaci commercializzati in più paesi dà luogo ad attività di arbitraggio sui prezzi che la Commissione ha, nel tempo, ritenuto uno strumento utile a potenziare le dinamiche competitive del "mercato comune" europeo. La Commissione ha dunque difeso con forza queste pratiche in quanto "*legittime forme di scambio in seno al mercato interno fondate sull'art. 28 del Trattato e sulle deroghe previste dall'Art. 30*"⁹. La giustificazione giuridica delle importazioni parallele si rinviene nell'applicazione oltre che dei principi riguardanti la libera circolazione dei beni, della dottrina dell'"esaurimento dei diritti" di proprietà intellettuale e delle norme rilevanti di diritto antitrust (soprattutto dell'Art. 81(1) del Trattato relativo a cartelli e accordi restrittivi della competizione) (Hancher, 2004).

⁸ Vedi le decisioni della Corte di Giustizia nelle cause 181/82 Roussel Laboratoria e 249/88 Commissione c. Belgio.

⁹ Vedi *Comunicazione della Commissione sulle importazioni parallele di specialità medicinali la cui immissione in commercio è già stata autorizzata* del 30.12.2003 COM/2003/839/def.

L'open method of coordination

Un approccio basato sull'utilizzo di misure di *soft law*, secondo la strategia dell' *open method of coordination*, è stato seguito dalla Commissione in occasione dell'istituzione del gruppo **G10 Medicines**. Il G10 Medicines, rimasto in carica fino al 2004, costituiva un "Gruppo ad alto livello per l'innovazione e l'approvvigionamento di farmaci" con il compito di analizzare i problemi del settore farmaceutico ed elaborare soluzioni creative. Il 7 maggio 2002 il Gruppo ha consegnato una relazione con 14 raccomandazioni. Non è questo l'unico settore in cui la Commissione, in assenza di poteri formali, adotta una strategia di regolazione nella quale svolge un ruolo meramente facilitativo, limitandosi ad indicare le proposte politiche necessarie e affidando agli Stati Membri la scelta delle misure per implementarle.

Il sistema italiano dei prezzi è compatibile con la direttiva 89/105 ?

Inoltre non si deve dimenticare anche il ruolo svolto dalla Corte di Giustizia della Comunità Europea nell'influenzare le politiche nazionali attraverso il controllo di compatibilità con il diritto comunitario delle disposizioni legislative e degli atti riguardanti la fissazione dei prezzi dei farmaci. Il disordinato e caotico impianto di norme diretto a disciplinare questi aspetti della regolazione farmaceutica italiana è stato frequentemente oggetto di pronunce delle corti di merito e di legittimità, alimentando un lungo contenzioso giudiziario. Travalica i limiti del presente documento svolgere una ricognizione puntuale degli innumerevoli casi in cui le regole in materia di determinazione dei prezzi dei farmaci sono state vagliate per la loro legittimità¹⁰. Ci limitiamo in questa sede a sottolineare il valore normativo che può assumere l'interpretazione fatta dal giudice comunitario, e di come la giurisprudenza comunitaria possa portare ad un'armonizzazione (seppur solo negativa) degli ordinamenti giuridici nazionali (basti pensare all'impatto che ha avuto la celebre decisione *Cassis de Dijon* sulla libera circolazione delle merci).

Questa riflessione è di attualità atteso che è stata di recente indirizzata da parte del T.A.R. Lazio una domanda di pronuncia pregiudiziale alla Corte di Giustizia delle Comunità Europee relativamente alla compatibilità con la Direttiva 89/105 delle regole nazionali che fissano la determinazione autoritativa dei prezzi dei farmaci. In attesa che la Corte si pronunci è interessante notare che in particolare si discute se siano compatibili con gli obblighi imposti dalla direttiva sulla trasparenza dei prezzi una serie di misure : (a) le eventuali diminuzioni dei prezzi su quei farmaci che sono oggetto di congelamento dei prezzi; (b) l'applicazione anche più di una volta l'anno le eventuali diminuzioni di prezzo (c) la legittimità del riferimento, per la fissazione dei tetti di spesa farmaceutica, alla globalità della spesa sanitaria, e non solo alla spesa farmaceutica (d) modalità di diniego a fronte di richiesta di deroga al prezzo imposto.

¹⁰ Vedi da ultimo la *Sent. Cor Cost* del 07/07/2006 n. 279 sulla legittimità degli interventi rivolti a determinare a carico dei produttori di farmaci di Fascia A uno sconto sul prezzo praticato ai distributori.

Box 2 - L'evoluzione del sistema italiano dei prezzi

In Italia vige un regime cd. "contrattato" dei prezzi dei farmaci. La genesi legislativa di tale sistema è articolata e si è venuta a consolidare attraverso una miriade di interventi legislativi caratterizzati da un'elevata instabilità e "volatilità", che non può sorprendere considerate le premesse assolutamente contingenti in cui questi vedevano la luce (solitamente collegati alla "legge finanziaria"). Ad un originario sistema di fissazione autoritativa dei prezzi dei farmaci si sono venuti a sovrapporre diversi strumenti legislativi che sono stati rappresentanti dell'adozione di diverse politiche pubbliche in materia. Ecco una sommaria ricostruzione degli interventi legislativi in materia: **L. 23 dicembre 1978 n. 833** istitutiva del SSN che introduceva il principio di regolazione della produzione e distribuzione dei farmaci (in particolare art. 29 co. 1 e 2 lett. valutazione dei costi); con **L. 24 dicembre 1993 n. 537** (art. 8 co. 12) venne introdotto il regime di sorveglianza dei prezzi, per cui il prezzo dei farmaci non poteva superare la media dei prodotti simili nell'ambito della Comunità Europea, e venivano istituite due categorie: quelli di Fascia "A" comprensiva dei farmaci essenziali e per le malattie croniche rimborsati dal SSN e quelli di Fascia "C" non rimborsati dal SSN. **L. 23 dicembre 1996 n. 662** (art. 1 co. 41) "contrattato" ma sostanzialmente imposto perché in assenza dell'accordo il farmaco viene inserito nella Fascia C, che quindi ne esclude la rimborsabilità a carico del SSN; la **L. 16 novembre 2001 n. 405** introduceva un'incisiva riforma che ha interessato i procedimenti di fissazione dei prezzi e ha previsto dei tetti per la spesa farmaceutica territoriale pubblica; la **L. 8 agosto 2002 n. 178** introduce un sistema di *reference pricing* per i farmaci *off patent*, collegato al prezzo più basso di una certa categoria farmacologica; sempre nello stesso anno la **L. 27 dicembre 2002 n. 289** fissava una riduzione del 5% del prezzo al consumo dei farmaci rimborsati ed un premio di prezzo per farmaci di quelle aziende farmaceutiche che effettuano investimenti nel territorio nazionale. Senza menzionare le norme temporanee o provvisorie che hanno fissato sconti *ex lege* sui prezzi e simili misure autoritative orizzontali.

4. L'Agenzia Italiana del Farmaco

La novità di maggior rilievo nel panorama della regolazione farmaceutica nazionale è sicuramente la recente creazione di un organismo dedicato quale l'Agenzia Italiana del Farmaco, istituita con l'art. 48 del d.l. 269/2003 convertito dalla legge 326/2003, provvedimento collegato alla legge finanziaria del 2004.

In tal proposito non si può che ribadire un certo sconcerto nel rilevare che le novità più significative della regolazione di settore (anche per quanto riguarda i meccanismi di fissazione dei prezzi v. *infra*) trovino la propria genesi in testi legislativi quali le disposizioni collegate alla legge finanziaria: misure che, a causa della disorganicità e contingenza strutturale, sembrano poco opportune per apportare modifiche istituzionali significative in settori delicati e strategici quale quello in questione.

Unitarietà dell'azione amministrativa in materia farmaceutica

L'AIFA è un ente di diritto pubblico dotato di personalità giuridica e di autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale pur operando sulla base degli indirizzi e della vigilanza del Ministero della Salute in accordo con le Regioni.

L'Agenzia si pone come importante novità del sistema amministrativo perché da luogo ad un sostanziale riordino e potenziamento di funzioni attribuite in precedenza ad una pluralità di apparati burocratici (Clarich-Mattarella, 2004) ed in particolare della Commissione Unica del Farmaco¹¹, e delle Direzioni Generali dei Farmaci e Dispositivi Medici del Ministero della Salute¹².

Si deve raccogliere positivamente la volontà di affidare ad un unico centro istituzionale competenze e funzioni prima disperse proprio nell'ottica di un potenziamento delle stesse al fine di "garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in R&S"¹³ Essa è dunque un centro unico organizzativo e decisionale al crocevia di diversi livelli istituzionali (regionali e nazionali) e in modo trasversale rispetto alle competenze di vari ministeri, quali quello della Salute, dell'Economia e delle Attività Produttive (Clarich-Mattarella, 2004). L'Agenzia si compone di tre organi : il Direttore Generale, il Collegio dei Revisori dei Conti, e il Consiglio di Amministrazione. La composizione dei cinque membri del Consiglio di Amministrazione è affidata alle nomine del Ministero della Salute(2 membri) e della Conferenza Stato-Regioni (2 membri), il quinto componente del Consiglio, il Presidente viene designato dal Ministero della Salute d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni¹⁴. Il Ministero della Salute nomina, altresì, il Direttore Generale. La rilevanza delle decisioni adottate dall'Agenzia per i diversi livelli di governo, nazionali e regionali, si riflette dunque nella struttura dell'Agenzia. Sebbene dotata di una certa autonomia, l'Agenzia non sembra essere pienamente "indipendente" a causa delle influenze esercitate dal Ministero della Salute e dalla Conferenza Stato-Regioni e dalla mancanza di uno Statuto o regolamento adottato dall'Agenzia: questo ultimo sembra essere elemento importante di differenziazione rispetto alle altre agenzie amministrative "indipendenti" (Casini, 2004).

La doppia funzione nelle procedure di autorizzazione e di fissazione dei prezzi

L'AIFA svolge dunque compiti e funzioni di alta consulenza tecnica in materia di politiche per il farmaco, sia con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende di R&S, alla produzione, distribuzione e informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione al monitoraggio sul consumo e sugli effetti avversi, sia con riferimento alla rimborsabilità e ai prezzi dei medicinali.

La polifunzionalità si riflette nelle cinque aree operative dell'organigramma dell'Agenzia (1 registrazione e farmacovigilanza, 2 produzione e controllo 3 informazione sperimentazione clinica e ricerca e sviluppo, 4 prezzi rimborso e mercato 5 procedure di assessment europeo e rapporti con EMEA e altre ARN).

In particolare, l'Agenzia concentra in sé due ruoli chiave della regolazione dei farmaci, in altri Paesi affidati ad organi appartenenti ad amministrazioni pubbliche separate: le competenze in materia di AIC e quelle in materia di prezzi e rimborsabilità richiedono specifiche conoscenze in numerosi campi scientifici, dalla farmacologia all'economia sanitaria. Il coordinamento delle molteplici

¹¹ La Commissione Unica del Farmaco è stata dunque soppressa dal medesimo atto legislativo art. 48, co.14

¹² Art. 48 co. 5

¹³ Art. 48 co.1

¹⁴ Art. 6 Decreto Min. Salute 20 Novembre 2004 n. 245

informazioni ottenute nei differenti procedimenti potrebbe essere un utile risorsa da utilizzare per il perseguimento di coerenti ed efficaci di politiche pubbliche di incentivazione dell'innovazione nel settore farmaceutico.

Un nodo nella rete regolatoria europea

L'AIFA non ha però un ruolo limitato alla sola *governance* farmaceutica nazionale. La creazione di un organismo *ad hoc* dotato di sostanziali margini di autonomia e indipendenza si mostra in linea con le tendenze e le politiche di intervento pubblico nell'economia nonché con le ristrutturazione operata a livello comunitario nel settore della regolazione farmaceutica diretta alla creazione di una "rete" e all'integrazione in essa dei nodi rappresentati dalle strutture amministrative nazionali. L'AIFA trova dunque un'importante matrice costitutiva nello speculare rafforzamento dei compiti e delle funzioni dell'organismo comunitario di regolazione (EMA) e nella proliferazione di organismi omologhi nei singoli Stati Membri. In tal senso in questo settore industriale, come in altri ambiti del mercato comune in cui la regolazione si manifesta attraverso il coordinamento multilivello di apparati amministrativi comunitari e nazionali, l'AIFA risponde ad una imprescindibile necessità di razionalizzazione delle funzioni dagli apparati amministrativi nazionali all'interno dell'arena regolatoria europea.

Questo importante ruolo non è stato evidentemente colto dal legislatore che ha inserito nell'impianto legislativo istitutivo dell'agenzia, un unico riferimento all'EMA nell'art. 48 co. 8 lett. c) che però riguarda la possibilità dell'Agenzia di avere eventuali introiti in bilancio da contratti stipulati "con l'EMA o con altri organismi internazionali per prestazioni di consulenza, collaborazione, assistenza e ricerca"¹⁵.

Finanziamenti per la ricerca indipendente

L'autonomia finanziaria: l'Agenzia si sostiene sostanzialmente su trasferimenti statali, anche se sono previsti altri meccanismi di finanziamento ad esempio contratti di consulenza stipulati con organismi internazionali e sopranazionali.

E' poi previsto un peculiare meccanismo di finanziamento di determinate attività svolte dall'AIFA tramite la costituzione di un fondo in cui confluiscono conferimenti da parte delle aziende farmaceutiche pari al 5% delle risorse spese da queste per la promozione dei prodotti¹⁶. Tale risorse vengono destinate dall'Agenzia: (a) per il 50% per la costituzione di un fondo per l'impiego di farmaci orfani e farmaci che rappresentano una speranza di cura per malattie gravi; e (b) per il restante 50% all'istituzione di un centro di informazione indipendente sui farmaci, alla realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, alle sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci.

¹⁵ Nel silenzio della lettera della legge, l'AIFA ha però adottato misure organizzative importanti in tal senso poiché ha affidato ad una delle cinque aree operative di cui è composta proprio il compito di coordinamento dei rapporti con l'EMA e le altre ARN sia per la sezione dedicata all'assessment europeo nelle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento sopra esaminate, sia più in generale come forma di knowledge management e quindi come strumento di comunicazione delle informazioni raccolte nel forum comunitario e come meccanismo di facilitazione delle interazioni tra interlocutori esterni all' AIFA (industria, università, centri di ricerca).

¹⁶ Art. 48 co.17.

5. La governance del settore farmaceutico nella sanità italiana

5.1 Il riparto delle competenze Stato-Regioni in materia farmaceutica

A partire dall'istituzione del SSN (legge n.833 del 1978), la distribuzione delle competenze istituzionali relative all'ordinamento sanitario fra i diversi livelli di governo ha avuto carattere mutevole, costituendo la sanità il terreno più fertile e più sensibile di esplicazione delle dinamiche di affermazione di legittimità dei diversi livelli di governo.

La materia sanitaria viene percepita, infatti, come il terreno di più avanzata sperimentazione dell'autonomia regionale per una pluralità di motivi. Le scelte di politica sanitaria attengono alla tutela dei diritti fondamentali del cittadino e sono pertanto particolarmente "sensibili" come banco di prova dell'efficacia dell'azione di governo dei livelli istituzionali decentrati. Il comparto sanitario riveste nei bilanci regionali un peso preponderante, che si aggira intorno al 70% (Vitello, 2005).

Spinte centrifughe e centripete negli assetti istituzionali

È sulla sanità, dunque, più che in ogni altra materia, che le contrapposte spinte verso la centralizzazione o la decentralizzazione dell'assetto istituzionale italiano si sono manifestate con evidenza. A ciò si aggiunga che la natura dei trade-off nelle scelte di decentralizzazione è particolarmente delicata in ambito sanitario, per via della necessità, sancita costituzionalmente (art. 32 Cost.), di garantire il rispetto del diritto fondamentale alla salute di tutti i cittadini. Le scelte di decentralizzazione, volte al rispetto ed alla valorizzazione delle specificità locali ed all'attribuzione delle competenze ai centri decisionali più efficaci poiché più vicini ai soggetti cui i servizi sono erogati (coerentemente con il principio di sussidiarietà), si scontrano con la necessità/opportunità di preservare elementi di continuità su tutto il territorio nazionale e quindi con spinte centripete.

Questo complesso insieme di esigenze ed interessi contrastanti ha dato luogo ad un assetto continuamente mutevole e spesso incerto della distribuzione di competenze fra Stato, Regioni ed Enti locali. Nella definizione di tale assetto si sono intrecciati, nel tempo, diversi processi riformatori non sempre pienamente coordinati: processi di decentramento amministrativo, ridefinizione delle modalità di attuazione del federalismo fiscale e processi riformatori dell'assetto istituzionale dello Stato di ancor più ampio respiro quali quelli che hanno dato luogo alla riforma del Titolo V della Costituzione italiana.

Il superamento dell'assetto creato dalla legge n. 833/1978

Un andamento non lineare si è registrato, ad esempio, con riguardo all'attribuzione di funzioni fra livelli decentrati (Regioni ed Enti locali). Un primo momento evolutivo ha visto il superamento dell'assetto creato dalla legge n. 833/1978, istitutiva del SSN, per effetto di un insieme di interventi di riordino degli anni 1992 e 1993, volti, da un lato, ad attribuire alle Regioni funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera e, dall'altro, a contenere il ruolo degli Enti locali in tale materia. In senso

parzialmente diverso sono andati gli interventi di razionalizzazione degli anni 1998 e 1999, che hanno comportato un aumento della rilevanza istituzionale dei Comuni, il cui ruolo si era nel frattempo modificato anche per effetto delle norme sull'elezione diretta dei Sindaci.

Evidenti contraddizioni si sono poi manifestate nel processo di regionalizzazione del SSN con riguardo al fatto che l'attribuzione di titolarità del servizio di organizzazione ed assistenza sanitaria non è stata accompagnata, in alcune fasi del processo evolutivo, da una corrispondente espansione dell'autonomia regionale in senso lato.

La riforma "Bindi"

Questo è risultato evidente, ad esempio, con la riforma cosiddetta "Bindi" (d.lgs. 229/99) che, se da un lato identificava chiaramente nella regione il soggetto titolare del servizio di organizzazione ed assistenza sanitaria, dall'altro disciplinava in modo estremamente dettagliato ogni livello di governo (Regione, Comuni, Enti locali, Aziende sanitarie). Relativamente a ciascuno degli aspetti rilevanti (organizzativi, funzionali, istituzionali) dell'assistenza sanitaria. Si perseguiva, dunque, di fatto, un modello unico di gestione ed organizzazione dei servizi, sebbene altri interventi riformatori spingevano in direzione opposta. Ci si riferisce qui alla riforma del finanziamento del SSN introdotta dalla legge 13 maggio 1999, n.133 e dal decreto legislativo n.56 del 2000 che ha attribuito alle Regioni tributi propri per il finanziamento del sistema e il pagamento delle prestazioni.

A breve distanza dalla riforma "Bindi", un segnale forte di ulteriore inversione di rotta, questa volta in senso regionalista, si è avuto con l'approvazione del d.l. 18 settembre 2001, n. 347 (convertito successivamente nella legge n. 405/2001), di recepimento dell'Accordo dell'8 agosto 2001 sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni. Su questo accordo e sulla relativa legge si tornerà più avanti. Per il momento basti notare che esso ha attribuito direttamente alle Regioni la facoltà di utilizzare tre diversi strumenti per la copertura dei disavanzi sanitari: compartecipazioni alla spesa, misure fiscali e adozione di particolari modalità di distribuzione dei farmaci.

Il nuovo Titolo V della Costituzione

L'attuale assetto istituzionale di attribuzione delle competenze legislative in materia sanitaria e farmaceutica è stato definito dalla riforma del Titolo V, parte seconda, della Costituzione, introdotta con la legge costituzionale n.3 del 18 ottobre 2001. A seguito della riforma, il sistema ha assunto una configurazione a tutti gli effetti multi-livello, in quanto alle Regioni sono stati attribuiti poteri legislativi significativamente più ampi. La riforma supera quindi nettamente sia l'impostazione del "federalismo amministrativo" introdotta con la legge n.59 del 1997 che prevedeva, principalmente, il decentramento delle funzioni e delle competenze amministrative statali a favore di Regioni o enti locali che i diversi interventi, parzialmente incoerenti, di cui si è detto.

Nell'impianto costituzionale precedente alla riforma del 2001, le Regioni disponevano di competenza solo su alcune materie precisamente elencate e comunque nel rispetto dei principi fondamentali fissati dallo Stato e del principio di interesse nazionale. Allo Stato spettava la competenza sulle restanti materie. L'attuale art.117 Cost. modifica in modo sostanziale il riparto delle competenze.

Allo Stato è ora attribuita la competenza esclusiva su un insieme di materie chiaramente dettagliate (in particolare, in ambito sanitario, per quanto riguarda la definizione dei livelli essenziali delle prestazioni – art. 117, c.2, lett. m)), mentre alle Regioni spetta la competenza esclusiva sulle materie non esplicitamente indicate (in particolare, in materia sanitaria, per quanto riguarda l'*organizzazione sanitaria*) e la competenza concorrente sulla *tutela della salute* (art. 117, c.3). L'esercizio di tali competenze dai diversi livelli di governo è sottoposto ad un principio di "pluralismo istituzionale paritario", sancito dall'art. 114 Cost. che impone la "leale collaborazione" fra i diversi livelli di governo, in posizione non più gerarchicamente strutturata.

Un'ampia potestà legislativa regionale in materia di farmaci?

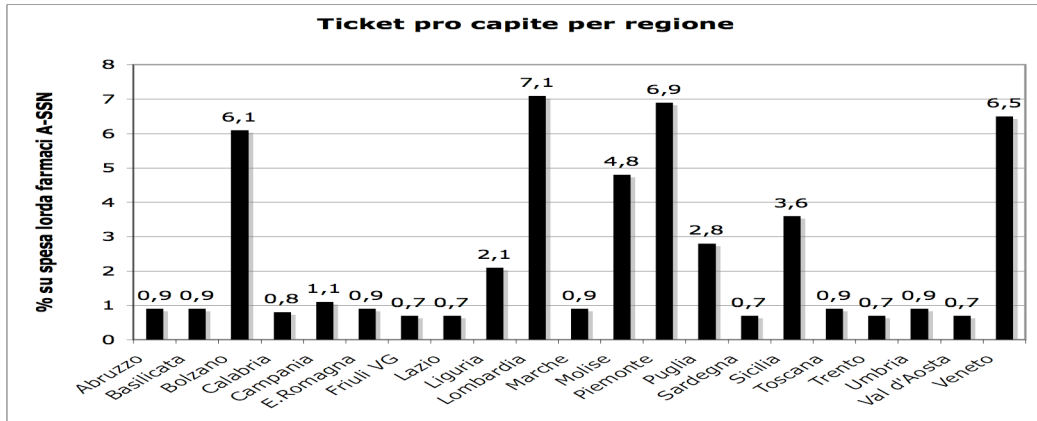
Val la pena sottolineare anche che dal nuovo testo costituzionale sono scomparse le riserve allo Stato in materia di industria, commercio, pubblicità, sperimentazione ed igiene, il che apre spazi regolatori ulteriori per le Regioni in materia farmaceutica. Il regime di produzione e distribuzione dei farmaci potrebbe passare nella competenza regionale non tanto per quanto attiene alla erogazione dei prodotti terapeutici – determinata dallo Stato ai sensi della lett m), del comma 2 dell'art. 117 – quanto piuttosto per quanto attiene ad altri profili come, ad esempio, quelli inerenti l'*organizzazione territoriale* degli esercizi farmaceutici. Restano tuttavia dubbi interpretativi a questo riguardo (Cilione, 2005). Inoltre, non va dimenticato che, nel nuovo assetto istituzionale, la potestà legislativa di ogni livello resta, ovviamente, sottoposta al doveroso rispetto dei principi generali dell'ordinamento e degli obblighi internazionali e comunitari. In materia farmaceutica questo rileva, ad esempio, per valutare lo spazio regolamentare a disposizione delle Regioni con riguardo alla disciplina della pubblicità, per la quale vigono stringenti regole comunitarie.

La portata di questa evoluzione dell'assetto istituzionale per la *governance* del settore farmaceutico è molto incisiva, sebbene permangano significative difficoltà interpretative, la cui esistenza può cogliersi anche nelle forti oscillazioni nell'orientamento della Corte Costituzionale in materia. Il ruolo delle Regioni nella *governance* complessiva del settore farmaceutico risulta fortemente accresciuto sotto un doppio profilo. Da un lato, è aumentato il grado di partecipazione delle Regioni alla definizione delle scelte predisposte a livello centrale sia da un punto di vista strutturale (per il fatto che, ad esempio, 2 membri del Consiglio Direttivo AIFA sono nominati dalla Conferenza Stato-Regioni) che dal punto di vista dell'evoluzione concreta delle modalità di collaborazione fra i diversi livelli di governo, che ha visto l'affermarsi progressivo dello strumento dei "Patti" Stato-Regioni. Dall'altro lato, le Regioni hanno progressivamente acquisito spazi regolatori rilevanti in materia di politica farmaceutica relativamente ad almeno quattro ambiti: (a) compartecipazioni alla spesa (ticket); (b) modalità distributive e di acquisto dei farmaci; (c) politiche in materia di sostituibilità e generici e (d) governo del comportamento prescrittivo.

(a) Compartecipazioni alla spesa da parte dei cittadini

A partire dall'introduzione nell'ordinamento della legge 405/2001, le Regioni hanno nuovamente acquisito (dopo l'abolizione dei ticket sui medicinali di classe A, a decorrere dal 1° gennaio 2001) la facoltà di imporre ticket per l'acquisto di

prodotti farmaceutici rimborsati dal SSN allo scopo di rispettare il tetto sulla spesa farmaceutica. Le Regioni si sono avvalse di tale facoltà in varia misura e con risultati fortemente differenziati in termini di incidenza del ticket sulla spesa lorda (v. tabella 1). Nel 2006, il ticket era utilizzato nella Provincia Autonoma di Bolzano, in Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Molise, Puglia e Sicilia. La modalità applicativa adottata è quella della quota fissa per ricetta, generalmente di 2 euro a confezione (1 euro in Molise), con esenzioni per categorie di pazienti e quote massime per ricetta di 4 euro per le multi-prescrizioni (OSMED, 2006).



Fonte: elaborazioni I-Com su dati OsMed

(b) Modalità di acquisto e di distribuzione dei farmaci

La già citata legge 405/2001 ha permesso anche alle Regioni e alle Province Autonome di adottare modalità di distribuzione diretta dei farmaci inseriti dall'AIFA nel prontuario ospedale-territorio (PHT - determinazione AIFA del 29 ottobre 2004). L'adozione di tali modalità di distribuzione risponde ad una pluralità di obiettivi di natura diversa, quali la continuità assistenziale farmaceutica sul territorio, l'appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci e il contenimento della spesa a livello territoriale, sebbene quest'ultimo obiettivo sia stato nei fatti preponderante. L'acquisto dei farmaci inseriti nel PHT avviene, infatti, di norma, da parte delle strutture pubbliche con uno sconto minimo del 50% per i medicinali autorizzati con procedura nazionale e non sottoposti a negoziazione, e del 33,35% per quelli autorizzati con procedura europea.

Le Regioni dispongono di spazi di intervento diversi rispetto a diverse forme di distribuzione diretta: non intervengono direttamente nella distribuzione dei medicinali per l'area T, della cronicità e delle malattie a breve termine, regolata dal Piano Farmaceutico Nazionale, mentre possono incidere più direttamente sulle altre due modalità di distribuzione relative, rispettivamente, all'Area H della terapia ospedaliera (il cui strumento è il Prontuario Ospedaliero) e all'Area H-T della presa in carico del paziente e della continuità terapeutica (il cui strumento è il PHT).

In molte Regioni è stato adottato un Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTOR) che non comprende tutti i principi attivi del Prontuario nazionale. L'iniziativa è stata pertanto oggetto di controversie e recentemente

dichiarata illegittima dal TAR della Campania (sez. I, sent. 4740 e 4741 del 4 maggio 2007) in quanto lesiva dei livelli essenziali di assistenza (LEA) costituzionalmente garantiti. Inoltre, l'adozione di PTOR da parte di alcune Regioni ha sollevato perplessità anche per il fatto che i criteri sulla base dei quali le Regioni hanno selezionato le specialità medicinali da includere nei PTOR, non sempre rispondenti ad esigenze di rigore scientifico, rilevanza clinica ed economicità.

Meno controverso è stato il ricorso a forme di distribuzione diretta di farmaci inseriti nel PHT e basati su sistemi di acquisto mediante gare, anche organizzate da consorzi di Aziende Sanitarie, e/o basati su accordi con le Associazioni Sindacali delle Farmacie Convenzionate, pubbliche e private, al fine di garantire la distribuzione presso le farmacie convenzionate dei farmaci acquistati dalle Aziende Sanitarie "per conto" delle Aziende Sanitarie stesse. Tali accordi possono essere stipulati e/o regolamentati sia a livello regionale (com'è il caso per l'Abruzzo, la Basilicata, la Calabria, le Marche, il Molise, la Puglia, la Sardegna, l'Umbria, la Valle d'Aosta e il Lazio) o a livello di singola Azienda Sanitaria.

(c) Politiche in materia di sostituibilità e generici

La legge 405/2001 ha delegato, fra le altre cose, alle Regioni la facoltà di definire le modalità di rimborso dei farmaci non coperti da brevetto, 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 SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla Regione.*"

La predisposizione delle liste di rimborso da parte delle Regioni, in un contesto di scarsa chiarezza e mancanza di coordinamento sull'interpretazione della normativa di riferimento, ha inizialmente comportato forti disomogeneità sul territorio nazionale a questo riguardo. Più recentemente si è assistito ad una progressiva riduzione degli elementi di disomogeneità che ha portato ad un assottigliamento, ma non all'eliminazione delle differenze esistenti fra le differenti liste di rimborso regionali, per via di una serie di provvedimenti che hanno precisato il significato di concetti chiave quali la definizione di specialità medicinale e generico, equivalenza, copertura brevettuale ecc.

Tuttavia, permangono disomogeneità fra Regioni per quanto attiene alla definizione delle classi di equivalenza sulle quali applicare il prezzo massimo di rimborso (*reference pricing*). Alcune Regioni (in particolare, Liguria, Calabria, Puglia e Sardegna), nell'ottica della razionalizzazione della spesa ai fini del rispetto del tetto del 16% sulla spesa farmaceutica, hanno adottato delibere e leggi regionali volte alla ridefinizione delle classi di equivalenza rispetto alle quali è definito il prezzo massimo di rimborso. L'esito di queste iniziative è stato l'individuazione di classi di equivalenza diverse, e più ampie, rispetto a quelle definite dalla normativa nazionale.

(d) Governo del comportamento prescrittivo

Le Regioni possono intraprendere autonome iniziative in materia di governo del comportamento prescrittivo e, più specificamente, di disciplina dell'informazione scientifica. Per quanto riguarda l'informazione scientifica sul farmaco, sebbene la nuova disciplina contenuta nel d.lgs. 219/2006 ("Codice del Farmaco") fissi una serie di principi fondamentali che hanno carattere vincolante per le Regioni, esse dispongono comunque di ampi margini. Secondo il Rapporto dell'Osservatorio Farmaci Cergas-Bocconi 2007, numerose Regioni hanno introdotto sistemi di governo dell'informazione medico-scientifica (Toscana, Umbria, Campania, Veneto e Basilicata), specifiche normative sull'informazione medico-scientifica (Piemonte, Calabria, Sicilia e Basilicata) e Direttive per l'informazione scientifica sul farmaco (Lombardia, Campania, Molise, Veneto, Trentino Alto Adige e Puglia).

Le Regioni e le Province Autonome hanno, nel tempo, predisposto anche numerosi interventi su altri aspetti del governo del comportamento prescrittivo, con iniziative rivolte sia ai medici di base che ai medici specialisti (ospedalieri ed extra-ospedalieri). L'obiettivo principale degli interventi regolatori a livello territoriale è stato quello di responsabilizzare gli operatori sanitari sui livelli di spesa complessivi, ed è stato perseguito mediante la predisposizione di accordi regionali con i medici di medicina generale (MMG), iniziative di formazione/informazione per medici e/o pazienti, l'istituzione di centri regionali di riferimento per l'informazione pubblica, la predisposizione di linee guida o protocolli.

5.2 Il finanziamento del sistema multi-livello

L'assetto istituzionale multi-livello in materia sanitaria e farmaceutica sembra dunque lontano dal trovare un equilibrio stabile. In questo l'Italia non si differenzia da sistemi federali o con marcati elementi di decentramento regionale, come gli Stati Uniti, il Canada o il Belgio, ad esempio (Banting e Corbett, 2002). In tutti i sistemi di tipo federale o caratterizzati da decentramento regionale sono necessari meccanismi adattivi che portino all'evoluzione progressiva degli assetti istituzionali mediante procedure di apprendimento in itinere. La specificità dell'Italia risiede, piuttosto, nell'elevata conflittualità che accompagna il processo per via del nodo irrisolto della mancata realizzazione di un sistema efficace di finanziamento delle funzioni sanitarie. Alle Regioni sono state assegnate, nel tempo, nuove competenze senza definire in modo stringente ed efficace i meccanismi di riparto delle risorse necessari a farvi fronte.

La mancata definizione di un assetto istituzionale compiuto sotto il profilo della ripartizione delle risorse per la tutela della salute ha profondamente segnato l'evoluzione della *governance* farmaceutica nel nostro paese, introducendo elementi di complessità e conflittualità addizionali rispetto al già difficile contemperamento di interessi richiesto dalla definizione delle politiche del settore. In altre parole, la definizione della *governance* del settore farmaceutico è stata dominata dal disequilibrio tuttora esistente nell'assetto istituzionale dello Stato fra evoluzione del sistema sul piano della distribuzione

di competenze ed evoluzione sul piano del coordinamento della finanza pubblica e del cosiddetto "federalismo fiscale". Tale disequilibrio può cogliersi in almeno tre circostanze.

Incongruenze nella ripartizione delle competenze

La prima è che le scelte di finanziamento della sanità sono spesso risultate incongruenti rispetto agli interventi in materia di ripartizione di competenze. Incongruenze si sono verificate nelle due direzioni: in alcune occasioni gli interventi sul fronte del finanziamento hanno potenziato il potere decisorio delle Regioni prima che a queste fossero attribuite le relative competenze legislative e regolamentari, in altri casi, ed è questa la situazione attuale, all'attribuzione di competenze non è corrisposto un parallelo e definitivo superamento della dipendenza dei bilanci delle Regioni e degli enti locali dalle risorse del bilancio statale.

Interventi legislativi "a corrente alternata"

La seconda è che la natura degli interventi legislativi in materia di finanziamento è risultata, nel tempo, contraddittoria. La natura contraddittoria, "a corrente alternata", delle scelte sul finanziamento della sanità appare evidente se si confrontano le novità normative degli anni '90 con l'evoluzione successiva delle modalità di finanziamento del SSN. La cosiddetta "riforma bis" del SSN introdotta con il d.lgs. n. 502/1992, modificato dal successivo d.lgs. n. 517/1993, aveva infatti modificato il sistema di finanziamento del SSN affiancando al suo strumento principale, il Fondo sanitario nazionale, i contributi sanitari delle Regioni (che saranno poi sostituiti dall'IRAP), il prelievo erariale delle Regioni a statuto speciale e le entrate delle Unità sanitarie locali. Nel periodo 1996/1997, due ulteriori interventi legislativi (la legge 23 dicembre 1996, n. 662 e il d.lgs. 15 dicembre 1997, n. 446), modificando la metodologia distributiva del Fondo sanitario nazionale a favore delle Regioni ed ampliando la facoltà impositiva di queste ultime (con la possibilità di maggiorazione dell'aliquota IRAP e dell'addizionale IRPEF) hanno marcato un'evoluzione nel senso dell'autonomia regionale e della definizione dei meccanismi di finanza pubblica.

Questo trend evolutivo sembrava poter trovare un naturale esito nell'evoluzione del quadro del "federalismo fiscale" approntato dal d.lgs. n. 56/2000, attuativo della legge delega 13 maggio 1999, n.133, recante "*Disposizioni in materia di perequazione, razionalizzazione e federalismo fiscale*". Tuttavia, com'è noto, questo decreto non ha mai trovato concreta attuazione, cosicché la gestione degli aspetti finanziari del sistema di finanziamento della sanità è stata affidata, di fatto, ad un meccanismo di concertazione, basato su "Patti" definiti in sede di Conferenza Stato-Regioni.

La capacità di contenimento dei costi non può che dipendere dall'efficacia dei meccanismi di coordinamento fra i vari livelli di governo in un sistema nel quale manca una chiara attribuzione delle responsabilità.

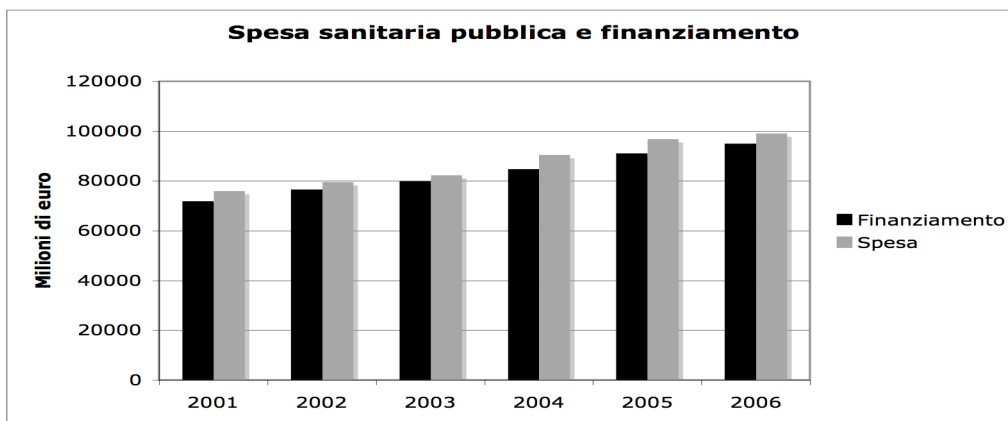
Lo Stato conserva, nell'attuale assetto, un potere contrattuale predominante per via del fatto che la sanità continua ad essere finanziata con risorse stanziare annualmente a livello centrale, così come è sempre stato dalla costituzione del SSN. Il Fondo sanitario nazionale, il cui ruolo sembrava definitivamente esaurito a seguito dell'emanazione del d.lgs. n. 56/2000,

permane dunque, sebbene con diversa composizione e diverse modalità di finanziamento, quale strumento essenziale di coordinamento.

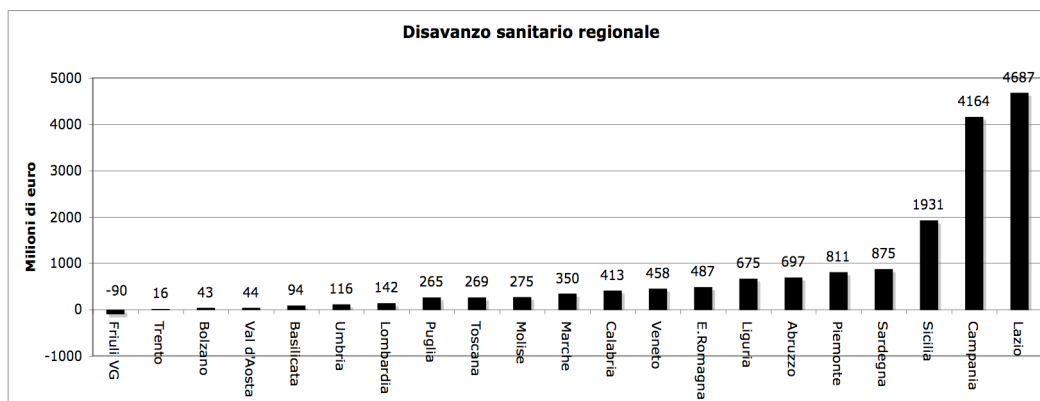
La responsabilità di copertura del deficit alle Regioni

La terza circostanza che qui rileva è l'esistenza di un "peccato originale" nella definizione dell'assetto dei rapporti finanziari fra lo Stato e le Regioni, consistente nella mancata soluzione al problema del *deficit* patrimoniale del SSN, costituito dalla somma dei disavanzi accumulati nel tempo e non ripianati dall'intervento statale. Il legislatore ha scelto la strada di rimettere alle Regioni la responsabilità della copertura del deficit mediante la maggiorazione delle aliquote delle addizionali regionali ai tributi erariali statali (IRPEF) o mediante l'imposizione delle forme di compartecipazione alla spesa sanitaria da parte degli assistiti di cui si è detto.

Nelle more della piena attuazione di un sistema di federalismo fiscale, questa scelta ha reso indispensabile il ricorso all'approvazione di leggi di copertura delle maggiori spese realizzate a carico dello Stato che si trova ad intervenire *ex post* con risorse fissate per singolo anno. Gli equilibri faticosamente raggiunti su queste premesse e concertati in sede di Conferenza Stato-Regioni sono caratterizzati dall'assenza di certezza in merito alle rispettive responsabilità di Stato e Regioni rispetto al finanziamento della sanità. In altre parole, questo stato di cose rende difficile stabilire con certezza assoluta se la responsabilità del mancato pareggio dei conti della salute sia da attribuire al sistematico sottofinanziamento del settore da parte dello stato o piuttosto ad un comportamento inefficiente da parte delle Regioni, il che alimenta non solo la conflittualità del sistema, ma anche le possibilità di comportamento irresponsabile da entrambe le parti. Questo assetto squilibrato si somma alla naturale tendenza alla crescita dei bilanci sanitari osservabile in tutti i paesi industrializzati, contribuendo a creare la percezione di uno stato di emergenza.



Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Ministero della Salute-ISAE



Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Ministero della Salute-ISAE

5.3 Un *bias* nel bilanciamento degli obiettivi?

Il quadro complessivo sommariamente descritto nella sezione precedente suggerisce che la *governance* del settore farmaceutico non solo si intreccia, com'è inevitabile, con le problematiche dinamiche del quadro istituzionale italiano, ma sembra da queste ultime irrimediabilmente compromessa. Ed infatti, le discrasie e le contraddizioni che caratterizzano un sistema in cui l'attribuzione di poteri e l'attribuzione di responsabilità fra livello centrale e livello decentrato non vanno di pari passo sono all'origine di un eccessivo sbilanciamento verso l'obiettivo del contenimento dei conti pubblici. La logica di "emergenza" nel controllo della spesa si sostituisce all'equilibrato bilanciamento di obiettivi ed interessi richiesto dal settore farmaceutico.

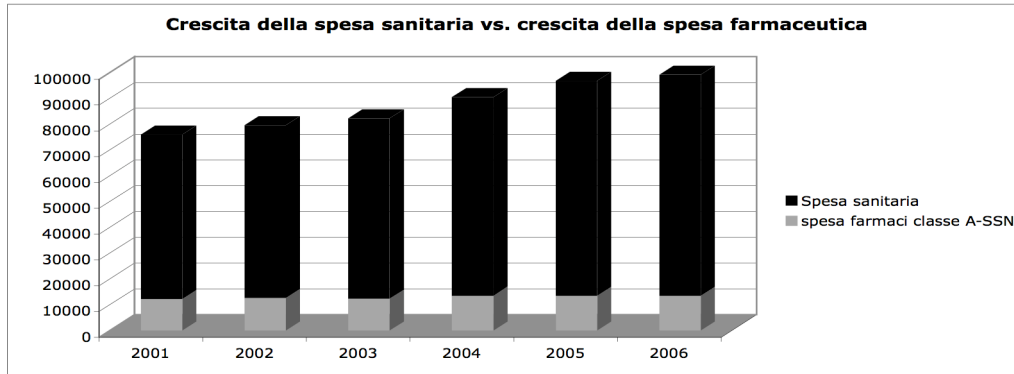
La possibilità di distorsioni nel bilanciamento dei diversi obiettivi di *policy* sottesi alla regolazione del settore farmaceutico si manifesta sia con riguardo alle scelte adottate a livello centrale che con riguardo alle scelte dei livelli decentrati.

Per quanto attiene agli interventi predisposti a livello centrale, almeno tre aspetti dell'evoluzione recente della *governance* farmaceutica in Italia assumono immediata evidenza.

Risparmi di costo a breve termine

In primo luogo, per le ragioni di contesto di cui si è detto nel paragrafo precedente, si è osservato un chiaro *bias* verso la selezione di quegli interventi di politica sanitaria che promettono risparmi di costo a breve termine. Ovviamente la spesa farmaceutica, nell'ottica del contenimento dei costi e dell'"emergenza" dei conti pubblici, si qualifica come uno degli elementi di costo su cui più facilmente e rapidamente si può incidere, il che ha dato luogo ai ripetuti tagli di prezzo degli ultimi anni. Il ricorso ai tagli dei prezzi dei farmaci è avvenuto a più riprese nonostante la crescita della spesa sanitaria non sia attribuibile principalmente alla crescita della spesa farmaceutica (vedi tabella incidenza spesa pharma su spesa sanitaria). Ne è conseguito un quadro regolatorio

caratterizzato da incertezza ed assenza di stabilità, con intuibili conseguenze in termini di incentivi all'innovazione sulle quali si ritornerà a breve.



Fonte: elaborazioni I-Com su dati Min.Salute-ISAE

Il ricorso al tetto di spesa

In secondo luogo, un elemento potenzialmente distorsivo è osservabile nella selezione degli strumenti adottati. Questo è evidente nel ricorso, ad esempio, a partire dal 2002 allo strumento del doppio "tetto" di spesa per l'assistenza farmaceutica che non può superare, a livello nazionale ed in ogni singola regione, il 13% della spesa sanitaria complessiva programmata per l'assistenza farmaceutica territoriale e il 3% per quanto riguarda l'assistenza ospedaliera. Il ricorso allo strumento del tetto di spesa si presenta problematico almeno per un doppio ordine di ragioni. Il primo è che si tratta di uno strumento relativamente poco efficace per via del fatto che il contenimento dei costi a breve termine che esso induce si accompagna spesso ad un aumento di altre voci della spesa sanitaria, come mostra l'esperienza dei molti paesi dell'Unione Europea che hanno fatto ricorso al tetto di spesa e vi hanno successivamente rinunciato. Il secondo è che il tetto di spesa uniforme su tutto il territorio nazionale non solo appare difficilmente conciliabile con le marcate differenze regionali in termini epidemiologici, demografici ed economici ma appare anche come uno strumento di regolazione "command-and-control", a carattere "punitivo" che non facilita il raggiungimento di un assetto stabile né di un efficace coordinamento nei rapporti fra livelli centrali e decentrati.

La mancata definizione dei Livelli essenziali di Assistenza

Infine, un potenziale distorsivo è insito nella mancata individuazione concreta dei Livelli Essenziali di Assistenza, ovvero della traduzione in campo sanitario dei livelli essenziali delle prestazioni cui si riferisce l'art.117, comma 2, lett. m), che assegna alla legislazione esclusiva dello Stato la "determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale". La storia della determinazione dei LEA precedente alla modifica del Titolo V della Costituzione ha mostrato chiaramente una tendenza a privilegiare preoccupazioni di natura contabile ed organizzativa

(Deias, 2007). Ad oggi, sebbene il d.P.C.M. del 29 novembre 2001 abbia fornito indicazioni circa le tipologie generali di prestazioni garantite dal SSN, manca una definizione operativa e concreta dei LEA, indispensabile ad assicurare un punto di riferimento chiaro per la *governance* multi-livello del sistema nell'attuale assetto istituzionale.

Anche a prescindere dai problemi associati all'incertezza nella definizione degli assetti istituzionali ed al grado di conflittualità che ne consegue, non può nascondersi il dubbio che la "logica del federalismo" si attagli meglio alla *governance* del settore sanitario di quanto si attagli alla *governance* del settore farmaceutico *strictu sensu*, in considerazione della pervasività dell'intervento pubblico. Questo sembra essere vero per un doppio ordine di ragioni.

La necessità di un elevato grado di coordinamento

In primo luogo, il peso e la natura della regolazione nel settore farmaceutico indicano la necessità di un elevato grado di coordinamento nelle scelte regolatorie. Mentre in sanità, coerentemente con la "logica del federalismo", decisioni concernenti l'erogazione di servizi personali sul territorio possono essere efficientemente affidate ai livelli decentrati con una maggiore conoscenza del territorio stesso, è improbabile che i livelli decentrati dispongano delle informazioni e competenze necessarie ad assicurare il coordinamento indispensabile alla regolazione farmaceutica. In quest'ottica, occorre dunque uno sforzo di identificazione delle scelte regolatorie per le quali è necessario un coordinamento a livello centrale (candidati ideali, allo stato attuale, appaiono quantomeno le scelte in materia di ticket e definizione delle classi di equivalenza terapeutica).

Il rilievo delle ragioni di politica industriale

In secondo luogo, rispetto al settore sanitario in senso ampio, nel settore farmaceutico il peso relativo delle considerazioni di politica industriale e l'importanza dello stimolo all'innovazione dovrebbero essere considerati maggiori per via degli effetti che l'innovazione farmaceutica ha sugli altri obiettivi della regolazione (in particolare, sulla possibilità di accesso a cure adeguate ed efficaci da parte dei pazienti).

Per quanto attiene agli interventi predisposti a livello decentrato, sono almeno due gli aspetti sui quali val la pena di soffermare l'attenzione. Il primo attiene allo scarso coordinamento che sembra caratterizzare le scelte regolatorie di diverse Regioni. Come si è visto in precedenza, le Regioni sono ricorse, su impulso della legislazione statale, a diverse misure di contenimento della spesa sanitaria che hanno ricadute significative sul settore farmaceutico. Questo è il caso, particolarmente, dei sistemi di *reference pricing* differenziati e basati su classi di equivalenza più ampie rispetto a quelle definite dalla normativa nazionale adottati da alcune Regioni.

La mancanza di coordinamento ha effetti negativi non soltanto sulla capacità di controllare i disavanzi sanitari e gli squilibri fra le diverse Regioni, ma anche in termini di certezza e stabilità del quadro regolatorio, poiché determina una frammentazione delle politiche del farmaco. Gli effetti della mancanza di coordinamento si manifestano dunque non soltanto rispetto all'obiettivo del contenimento della spesa sanitaria, ma anche rispetto agli altri obiettivi della regolazione farmaceutica, e in particolare l'obiettivo dell'accesso alle cure e dello

sviluppo di nuovi farmaci, atteso che l'incertezza del quadro regolatorio può incidere negativamente sugli incentivi all'innovazione.

Un secondo aspetto rilevante attiene al fatto che le Regioni italiane sono caratterizzate da una forte eterogeneità in termini di capacità amministrativa e conoscenze specifiche necessarie alla predisposizione degli interventi regolatori in campo sanitario e farmaceutico. Questo aggiunge un ulteriore profilo di complessità al problema della mancanza di coordinamento fra le diverse politiche farmaceutiche regionali. Nello specifico, le diverse capacità e competenze regionali possono giocare un ruolo chiave nel determinare l'esistenza di sistemi regionali di definizione delle liste di rimborsabilità e dei Piani Terapeutici Ospedalieri Regionali a velocità differenziata.

Da un punto di vista complessivo, si pone poi un problema addizionale connesso con la possibilità che le politiche predisposte a livello decentrato risultino in contraddizione con le politiche predisposte in sede centrale. A titolo esemplificativo, si considerino due ambiti nei quali la possibilità di contraddizioni appare più evidente.

L'AIFA è impegnata da tempo in una "Politica per la Qualità", giustamente volta ad assicurare il miglioramento dell'efficienza e della tempestività dell'azione regolatoria. L'impegno dell'AIFA è sicuramente da guardare con favore e congruente con le indicazioni offerte prima dalla letteratura economica e, più di recente da numerose istituzioni internazionali pubbliche (Unione Europea, Banca Mondiale, OCSE) e private (World Economic Forum e Business Europe) in merito all'esistenza di un forte nesso fra qualità della regolazione e competitività di un paese.

Riduzione dei compliance costs

Il rischio insito nella frammentazione delle politiche farmaceutiche regionali a questo riguardo è che gli effetti positivi connessi con la riduzione dei costi amministrativi (*compliance costs*) e dei tempi di completamento delle procedure di autorizzazione e di ammissione alla rimborsabilità perseguiti in sede centrale siano fortemente ridotti, se non vanificati, dall'aumento dei costi di transazione incorsi dalle imprese in sede regionale. Il problema appare tanto più rilevante, ovviamente, quanto minore è la dimensione dell'impresa considerata, o quantomeno, quanto minore è la dimensione dell'apparato amministrativo di cui essa sceglie di dotarsi.

Aumentare gli incentivi all'innovazione

L'altra possibilità di contraddizione che ci sembra importante sottolineare riguarda gli sforzi, in costante aumento a livello centrale, per aumentare gli incentivi all'innovazione farmaceutica attraverso interventi volti a rendere il prezzo dei farmaci meglio in grado di riflettere il grado di innovatività del farmaco introdotto sul mercato. Vanno in questo senso alcune misure previste nella finanziaria per il 2008.

Problematica, a questo riguardo, è la scelta di diverse Regioni di introdurre prezzi di riferimento per categorie terapeutiche omogenee definite in modo più ampio rispetto alla normativa nazionale (così da includere prodotti coperti da brevetto e farmaci equivalenti) e di imporre la prescrizione per principio attivo invece che per specialità. Così facendo, le Regioni rischiano di

vanificare gli sforzi incentivanti predisposti a livello centrale: come se la mano sinistra sottraesse ai prodotti innovativi ciò che dà loro la mano destra.

6. Quattro spunti di riflessione

6.1 Il nodo del coordinamento Stato-Regioni

La ricerca di un bilanciamento efficace degli obiettivi della *governance* farmaceutica in Italia, imprescindibilmente legata alla *governance* della sanità, è stata nel tempo dominata dagli squilibri nell'assetto istituzionale complessivo del paese. Ne sono risultati effetti distorsivi di varia natura e, in particolare, uno "sbilanciamento" nel contemperamento dei diversi obiettivi verso il contenimento dei costi e a scapito dell'incentivazione dell'innovazione. Il miglioramento della *governance* farmaceutica passa dunque necessariamente per una migliore definizione degli assetti istituzionali della sanità nell'attuale sistema di *governance* multilivello. Le precondizioni essenziali del miglioramento sono ben note a tutti ed emergono anche dall'analisi qui condotta:

- (a) chiara definizione del sistema di finanziamento del settore sanitario;
- (b) responsabilizzazione dei livelli decentrati;
- (c) potenziamento delle capacità amministrative e di *policy* dei livelli decentrati.

Il riequilibrio del sistema lungo queste tre direttrici richiederà del tempo. Nel frattempo, due linee di intervento possono essere perseguite con maggiore immediatezza. La prima richiede l'individuazione degli aspetti che richiedono definizione e coordinamento a livello centrale. Benché la definizione a livello centrale di alcuni aspetti sia rilevante per la *governance* del settore sanitario in generale, essa appare cruciale per la *governance* del settore farmaceutico *strictu sensu*, per le ragioni di cui si è detto. In particolare, gli aspetti del sistema che maggiormente incidono sugli obiettivi di politica industriale, quali la definizione dei sistemi di compartecipazione alla spesa da parte dei cittadini (ticket e sistemi di *reference pricing*) richiedono una qualche forma di coordinamento a livello centrale.

In secondo luogo, occorre ripensare le modalità del coordinamento Stato-Regioni, fino ad ora caratterizzato dal ricorso a strumenti basati prevalentemente su una logica di incentivi/sanzioni di tipo "top-down". Nel settore sanitario e farmaceutico, tuttavia, non si può pensare al livello centrale come ad un soggetto in grado di definire politiche di incentivazione a comportamenti efficaci ed efficienti in modo indipendente dagli altri livelli di governo. Si tratta di un settore particolarmente complesso e ad elevata intensità di conoscenze specifiche nel quale è lecito supporre che le informazioni rilevanti non siano possedute interamente da nessuno dei livelli di governo. L'economia dei contratti suggerisce che, in simili circostanze, le forme negoziali possano essere un utile strumento di apprendimento e valorizzazione di informazioni disperse piuttosto che uno strumento meramente incentivante. Questa idea di ordine generale è stata recentemente applicata ai contratti Stato-Regioni per lo sviluppo territoriale

(come ad esempio, nel caso italiano, gli Accordi di Programma Quadro) e proposta nell'ultimo rapporto OCSE sulla *governance* multi-livello (Rossi e Pagano, 2007).

6.2 La partecipazione degli stakeholder

Il complesso bilanciamento di interessi ed obiettivi sotteso alla *governance* del settore farmaceutico richiede l'acquisizione e la valorizzazione di informazioni disperse non soltanto fra livelli istituzionali centrali e decentrati, ma anche fra il soggetto regolatore e i molteplici stakeholder del settore. La partecipazione degli stakeholder alla definizione della *governance* del settore appare, sotto questa luce, un elemento chiave. In alcuni paesi europei, come la Francia, la Germania o il Regno Unito, la partecipazione degli stakeholders al sistema di *governance* è prevista in forma strutturale o quasi-strutturale.

In Italia, sebbene le forme istituzionali di partecipazione dei soggetti portatori di interessi collettivi alla definizione delle politiche del farmaco siano state storicamente molto ridotte, la recente istituzione del *Tavolo sulla Spesa Farmaceutica* e della *Consulta per le Malattie Rare* hanno dato sicuramente un segnale positivo in tal senso. In particolare, il *Tavolo* si caratterizza per la partecipazione di tutti i portatori di interesse della filiera del farmaco. Da valutare positivamente è anche la più stretta interazione con il Ministero dello Sviluppo Economico. Il peso relativo e la partecipazione di diversi Ministeri alle decisioni regolatorie rivela, infatti, indirettamente le priorità individuate nel bilanciamento dei diversi obiettivi della politica farmaceutica, mostrando una crescita di consapevolezza circa l'importanza relativa degli obiettivi di politica industriale in ambito farmaceutico.

Il tema della partecipazione degli stakeholders alla *governance* farmaceutica merita sicuramente un approfondimento. È necessario riflettere sui *trade-off* che essa comporta e sulle modalità con le quali essa può essere strutturata sia in ambito europeo che italiano.

6.3 Il riconoscimento e la valorizzazione dell'innovatività dei farmaci

Il perseguimento dell'obiettivo dell'incentivazione dell'innovazione farmaceutica, com'è noto, richiede il potenziamento degli strumenti di riconoscimento e valorizzazione dell'innovatività dei farmaci. Le linee di intervento possibili ai diversi livelli del sistema di *governance* farmaceutica sono molteplici e comportano delicati *trade-off*. Ad esempio, è dibattuto se sia opportuno inserire valutazioni inerenti l'innovatività e il valore aggiunto in termini comparativi dei farmaci all'interno delle procedure di AIC. Alla luce dell'analisi svolta, il contesto istituzionale in cui potrebbe essere introdotta questa opzione, radicale e controversa, parrebbe essere quello comunitario. Tuttavia la Commissione europea ha sempre ritenuto opportuno tenere distinti, in sede di AIC, i profili di sicurezza, qualità ed efficacia da quelli relativi all'efficacia relativa dei farmaci, la cui utilità si manifesta quando i farmaci sono

già in commercio e vengono utilizzati contestualmente a mezzi terapeutici alternativi.

Un'opzione alternativa è quella di inserire le valutazioni inerenti il grado di innovatività ed efficacia relativa dei farmaci nei meccanismi di definizione dei prezzi e dei sistemi di rimborsabilità, attuati in modo indipendente da ciascuno Stato Membro. Data la disomogeneità delle politiche nazionali, è utile dunque interrogarsi sull'opportunità di creare un meccanismo istituzionale di raccordo fra gli Stati Membri al fine di cogliere i potenziali benefici derivanti dall'aggregazione delle informazioni rilevanti. Questa esigenza trova riscontro nel dichiarato obiettivo della politica comunitaria di creare *“una sede in cui gli Stati Membri intenzionati a ricorrere a misure di efficacia relativa possano scambiare i propri punti di vista su come applicarle efficacemente, rapidamente e con il minimo onere per le parti interessate”*¹⁷. Un'ulteriore ipotesi da valutare potrebbe poi essere il potenziamento della rete capillare e già esistente di farmacovigilanza attualmente diretta principalmente a raccogliere informazioni *“negative”* (riguardanti gli eventi avversi dell'utilizzo di un farmaco) anche per ottenere maggiori informazioni *“positive”* sull'efficacia dei farmaci. Potremmo pensare, in altre parole, ad una sorta di *“farmaco-vigilanza positiva”*.

Nello specifico della situazione italiana si deve rilevare che la legge finanziaria per il 2008 prevede alcune misure volte ad assicurare che il grado di innovatività dei farmaci trovi un riconoscimento nella definizione del loro prezzo. Indipendentemente dall'efficacia delle modalità prescelte, il rischio messo in luce da questo documento è che le scelte compiute in modo non coordinato da alcune Regioni italiane in merito alla definizione di categorie terapeutiche omogenee più ampie rispetto a quelle definite dalla legislazione nazionale possano ridurre l'efficacia degli interventi predisposti a livello centrale quali le misure previste in finanziaria. Si tratta di un tema che, per le sue rilevanti implicazioni sull'efficacia del perseguimento degli obiettivi di politica industriale, merita certamente maggiore attenzione.

6.4 Semplificazione e qualità della regolazione

Il nesso fra qualità della regolazione (e più in generale delle istituzioni) di un paese e la sua competitività, originariamente messo in luce dalla letteratura economica¹⁸, è ora posto al centro dell'attenzione di istituzioni internazionali pubbliche e private. Con riguardo specificamente al settore farmaceutico, sia il G10 Medicines che l'Unione Europea, in occasione della Comunicazione del 2003 (Commissione delle Comunità europee, 2003) hanno sottolineato come i tempi e i costi amministrativi associati alla definizione di prezzi e rimborsi incidano profondamente sugli incentivi all'innovazione.

Coerentemente con queste indicazioni, l'autorità di regolazione italiana si è impegnata in un programma di miglioramento della qualità e della tempestività dell'intervento regolatorio. Tuttavia, la ricognizione dell'evoluzione della *governance* farmaceutica tracciata in questo documento suggerisce che la

¹⁷ Si veda la Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni, *Rafforzare l'industria farmaceutica stabilita in Europa a vantaggio dei pazienti - Un invito ad agire*, 2003 (COM) 383, p. 10.

¹⁸ Fra tutti, val la pena citare il lavoro di North (1990).

frammentazione delle politiche farmaceutiche a livello decentrato possa incidere negativamente sui guadagni di efficienza ottenuti a livello centrale, aumentando significativamente i costi di transazione. Maggiore attenzione dovrebbe essere dunque prestata agli spazi di miglioramento della qualità della regolazione non soltanto a livello centrale, ma anche a livello decentrato.

Riferimenti bibliografici

- AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OSMED anno 2007* (www.agenziafarmaco.it).
- AYRES I- BRAITHWAITE J., *Responsive Regulation*, Oxford University Press, 1992.
- BANTING, K.G. - CORBETT, S. *Multi-level governance and health care in five federations*, mimeo, Queen's University 2002.
- BRAITHWAITE J.-DRAHOS P., *Global Business Regulation*, Cambridge Univ. Press, 2000.
- CASINI L., *L'agenzia Italiana del Farmaco: Ufficio-Agenzia o Agenzia-Ente Pubblico ?* in *Giornale di Diritto Amministrativo*, n. 2, 2004 pp. 132-139.
- CASSESE S.-PARDOLESI R.-CARAVITA DI TORITTO B., *La disciplina dei prezzi dei farmaci*, in *Foro Amministrativo T.A.R.*, 2003, pp. 3117 e ss.
- CILIONE, G. *Diritto Sanitario*, 2005, Maggiori Editore.
- CLARICH M.-MATTARELLA B.G., *L'Agenzia Italiana del Farmaco*, in *I Servizi Sanitari in Italia*, Bologna 2004, pp. 263-284.
- COMMISSIONE DELLE COMUNITA' EUROPEE, *Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni, Rafforzare l'industria farmaceutica stabilita in Europa a vantaggio dei pazienti - Un invito ad agire*, COM (2003) 383 def. , Bruxelles.
- COMMISSIONE DELLE COMUNITA' EUROPEE, *Comunicazione della Commissione sulle importazioni parallele di specialità medicinali la cui immissione in commercio è già stata autorizzata*, COM (2003) 839 def., Bruxelles.
- DEIAS, F. *I livelli essenziali di assistenza, Concetti generali, normativa di riferimento, esperienze comparate*, in *Sanità pubblica e privata* 1 (gen-feb), 2007, pp. 9-19.
- HANCHER L., *The European Community Dimension: coordinating divergence in Regulating Pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, ed. by Mossialos E.-Mrazek M.-Walley T., Open University Press, 2004, pp. 55-79.
- HENDERSON, R., ORSENIGO, L., PISANO, G. P., *The Pharmaceutical Industry and the Revolution in Molecular Biology: Exploring the Interactions between Scientific, Institutional and Organizational Change*, in Mowery D.C., Nelson R.R., eds., *Sources of Industrial Leadership*, 1999, Cambridge University Press, Cambridge.
- JORIO, E. *Diritto Sanitario*, 2006, Giuffrè Editore.
- KAUFER E., *The Regulation of New Product Development in the Drug Industry, in Deregulation or Reregulation* ed. by G. Majone, London, 1990, pp. 154-175.

- KRAPOHL S., *Credible commitment in Non-independent Regulatory Agencies: A Comparative Analysis of the European Agencies for Pharmaceuticals and Foodstuffs*, in *European Law Journal*, Vol. 10 N. 5 2004 pp.518-538.
- ORAZ L.- KAITIN K.- LASAGNA L., *Pharmaceutical Regulation in the European Community: Barriers to the Single Market Integration*, in *Journal of Health Politics, Policy, Law*, Vol. 17, 1992, pp. 859-861.
- ROSSI, M.A.-PAGANO U., *Italian Case Study*, in *Linking Regions and Central Governments: Contracts for Regional Development* Parigi 2007, OCSE.
- SCOTT C., *Regulation in the age of governance: The rise of the "post-regulatory" State*, in *The Politics of Regulation* ed. by Jordana J. - Levi-Faur D., Edward Elgar, Cheltenham 2004.
- VAN DE GEVEL, A.J.W., *The Pharmaceutical Industry*, CEPS Working Paper, n. 42, 1992.
- VITIELLO, B. *La Sanità nei rapporti Stato-Regioni: la cartina di tornasole del federalismo*, in *Ambiente, Istruzione, Lavoro e Sanità: le Regioni affrontano le nuove competenze*, Assemblea Legislativa dell'Emilia Romagna, 2006.
- VOGEL D., *The Globalization of Pharmaceutical Regulation*, in *Governance: An International Journal of Policy and Administration*, Vol. 11, N.1, January 1998 (pp.1-22).