

Background
Col termine **evergreening** s'intende quell'insieme di strategie messe in atto dalle aziende farmaceutiche al fine di prolungare la vita dei propri brevetti.

Col termine **polimorfismo** s'intende la proprietà di certi composti di esistere in più di uno stato cristallino.

Di interesse farmaceutico sono alcune proprietà termodinamiche dei polimorfi quali la temperatura di soluzione, il coefficiente di solubilità, la velocità di dissoluzione e la stabilità chimico-fisica che possono modificare la **biodisponibilità** e quindi l'**efficacia** del medicinale (1)

EVERGREENING: UN RECENTE CASO ITALIANO

- VALUTAZIONI SULL'OPPORTUNITÀ DI PROLUNGARE LA DURATA DEI BREVETTI RELATIVI A MEDICINALI INNOVATIVI -

P. Rampinelli, M. Cini

Dip. Farmacia e Biotecnologie (Fabit) – Università di Bologna

La tendenza delle industrie farmaceutiche a proteggere brevettualmente nuove forme cristalline (polimorfi) sia di prodotti già noti e caratterizzati da un elevato interesse commerciale, sia di prodotti del tutto nuovi, ha subito un notevole incremento nel triennio 2003-2005 con il deposito di almeno 500 domande di brevetto (1)

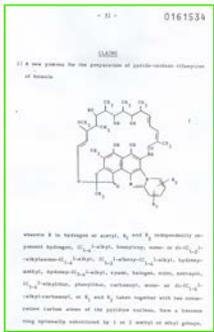


RIFAXIMINA AMORFA
EP 0161534 A 21.11.1985
expired on 19.04.2005

STESSO NOME COMMERCIALE:
NORMIX
E STESSA AIC:
025300029

RIFAXIMINA POLIMORFO α
EP 2208730 (A1) 04.11.2004
priority date 07.11.2003

La Rifaximina è un antibiotico non sistemico dotato di un ampio spettro d'azione nei confronti dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi ... scarsamente assorbita a livello sistemico, la sua biodisponibilità nell'apparato gastrointestinale è molto elevata
La Rifaximina è una molecola dotata di polimorfismo: esistono 5 forme cristalline e quella cui si riferiscono i dati ad oggi disponibili e la forma alfa, dove la non-assorbibilità è la caratteristica che la differenzia dagli altri polimorfi e dalla forma amorfa (2).....



Rifaximina Amorfa
ASSORBIMENTO SISTEMICO > 1%

BREVETTO SCADUTO NEL 2005
RILASCIO AIC PER CORRISPONDENTI GENERICI 2010

NORMIX medicinale di riferimento

NELLA LISTA TRASPARENZA AIFA
generici del NORMIX (forma amorfa)

Rifaximina Polimorfo α
ASSORBIMENTO SISTEMICO < 1%

NUOVO BREVETTO RILASCIO NEL 2005
SCADE NEL 2025



Il caso coinvolge un'azienda farmaceutica italiana detentrica di un primo brevetto scaduto (p.a. forma amorfa) e di un secondo brevetto in corso di validità derivato dal precedente (p.a. forma cristallina), l'Aifa e alcune aziende produttrici di generici.
La strategia di **evergreening** adottata dall'azienda sembra poggiare su un equivoco ovvero l'adozione, regolarmente autorizzata, dello stesso nome commerciale del medicinale: sia per quello il cui brevetto è scaduto, che per quello il cui brevetto è attivo. Ne consegue che nella Lista di trasparenza dell'Aifa, per il prezzo di riferimento dei generici, compare un nome commerciale relativo ad un prodotto medicinale il cui brevetto è sì scaduto (p.a. forma amorfa) ma che è lo stesso del nuovo medicinale con AIC e brevetto valido (p.a. forma cristallina). Da qui l'incongruenza e l'impossibilità di quel nome di comparire nella lista dei generici come originator perché è un nome commerciale che appartiene, anche, ad un prodotto medicinale con brevetto in corso di validità.

Sent. TAR Lazio n. 05698 del 22 giugno 2011 (3)

Sent. Consiglio di Stato n. 04087 del 30 marzo 2012 (4)

sul ricorso n. 10364/10 proposto dall'Azienda contro l'AIFA, nei confronti di 14 produttori di generici, per annullamento delle determinazioni AIFA nn. 3040-2050 del 7.10.10, 2083 e 2084 del 12/10/10 e 2164 dell'8/11/10 di rilascio delle AIC relative a generici contenenti il p.a. Rifaximina (amorfa) nonché l'inclusione nella lista di trasparenza con la motivazione che: **I GENERICI PRODOTTI DALLE COINTERESSATE NON SONO BIOEQUIVALENTI DEL NORMIX PERCHÉ COMPOSTI DA UN DIVERSO PRINCIPIO ATTIVO.**
Il 22/6/2011 il TAR respinge il ricorso con la motivazione che: "l'ampissima discrezionalità tecnica che l'ordinamento assegna ad un determinato organo (AIFA)... garantisce una imparzialità che non si può pretendere in eguale misura dai periti di parte".

Al ricorso n. 8667/2011 proposto dall'Azienda contro l'AIFA, nei confronti di 10 produttori di generici, accoglie l'appello annullando i provvedimenti impugnati in primo grado e con la seguente principale motivazione: "... persiste il contrasto con la pertinente Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, che per il disegno, la conduzione e la valutazione dello studio di bioequivalenza per i farmaci ad azione locale non ritiene applicabile il comune approccio di valutazione della biodisponibilità sistemica e richiede studi farmacodinamici o clinici."
L'Aifa ha revocato le AIC rilasciate per i corrispondenti generici.

BIBLIOGRAFIA
1-G. Pifferi, G. Bianchetti - "Farmaci polimorfi e loro brevettazione" - Il Diritto Industriale n. 2/2006
2-A. Walmar - "Nuove prospettive terapeutiche e preventive" - M.D. Medicinae Doctor - Anno XVIII n. 6-8 aprile 2011
3-Sent. TAR Lazio n. 05698 del 22 giugno 2011
4-Sent. Consiglio di Stato n. 04087 del 30 marzo 2012

La vicenda che si sviluppa attraverso due sentenze: Tar Lazio e Consiglio di Stato porta per strade impervie ed inaspettate al risultato cercato: di fatto, il prolungamento della vita di un brevetto oltre il tempo legittimamente consentito.
In ultima istanza infatti, il Consiglio di Stato (Sent. 30.03.2012) impone la revoca delle AIC dei generici già rilasciate (compreso il ritiro dal mercato dei relativi medicinali) con una motivazione comunque ineccepibile: le autorizzazioni sono state rilasciate in assenza di un requisito fondamentale di cui all'art. 10, comma 5 del D.L.vo 219/2006: il rispetto delle linee guida europee per la valutazione della biodisponibilità e della bioequivalenza (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence).

Al di là di questa precisa attenzione sulla biodisponibilità ovvero sulla bioequivalenza che dovrebbe essere sempre valutata attentamente dall'Aifa per tutti i generici in fase di rilascio dell'AIC semplificata, e non solo in questi casi, la vicenda porta a considerare un argomento di natura brevettuale proprio dell'industria farmaceutica: l'opportunità di negare il rilascio di brevetti non essenzialmente innovativi (cluster) o ridurre la durata prolungando invece, legittimamente, la vita di quelli che proteggono medicinali e/o procedimenti per ottenerli, veramente innovativi.

Il periodo di protezione da accordare alle invenzioni di medicinali nuovi sembrerebbe dunque risultare troppo breve rispetto alle esigenze della ricerca sebbene modestamente implementato dal Certificato Complementare di Protezione con ulteriore proroga di sei mesi per presentazione del Piano di Indagine Pediatrica a fronte del quale è richiesta una sperimentazione più delicata e costosa: quella pediatrica.