



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRENTO
FACOLTÀ DI GIURISPRUDENZA
Dottorato in Studi Giuridici
Comparati ed Europei

Corso di Dottorato in Studi Giuridici Comparati ed Europei

XXIX ciclo

Tesi di Dottorato

**Sul controllo dei medicinali ad uso umano:
funzione e scelte amministrative integrate
europee**

Relatore

Prof. Giandomenico Falcon

Dottorando

Luigi Selmo

Anno accademico 2015-2016



Sul controllo dei medicinali ad uso umano: funzione e scelte amministrative integrate europee by Luigi Selmo is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRENTO

FACOLTÀ DI GIURISPRUDENZA
Dottorato in Studi Giuridici
Comparati ed Europei

candidato: Luigi Selmo

**Sul controllo dei medicinali ad uso umano:
funzione e scelte amministrative integrate
europee**

Relatore Prof. Giandomenico Falcon

Anno accademico 2015 - 2016

Indirizzo specialistico Diritto amministrativo, costituzionale e internazionale.

XXIX ciclo

Esame finale: 28 marzo 2017

Commissione esaminatrice:

Prof. Fabio Saitta (Università degli Studi di Catanzaro)

Prof. Annalisa Giusti (Università degli Studi di Perugia)

Prof. Sara Valaguzza (Università degli Studi di Milano)

Supplenti: Prof. Antonio Cassatella, Prof. Fulvio Cortese, Prof. Marco Bombardelli (Università degli Studi di Trento).

INDICE

| | Pag. |
|---|------|
| CAPITOLO PRIMO | |
| PREMESSE E INTRODUZIONE STORICA | |
| 1. Premesse..... | 1 |
| 2. Elementi storici della disciplina del mercato farmaceutico..... | 14 |
| 2.1 <i>Sul mercato italiano</i> | 14 |
| 2.2 <i>Elementi della normativa storica del mercato farmaceutico italiano</i> | 19 |
| 2.3 <i>Elementi storici del mercato farmaceutico britannico</i> | 28 |
| 2.4 <i>Elementi della disciplina storica del mercato farmaceutico britannico</i> | 34 |
| 3. Elementi della disciplina storica, globale ed europea, del mercato farmaceutico.. | 41 |
| 3.1 <i>Sulla dimensione storica globale</i> | 41 |
| 3.2 <i>La prospettiva europea delle fonti di regolamentazione giuridica dei farmaci</i> ... | 45 |
| | |
| CAPITOLO SECONDO | |
| SULL'ORGANIZZAZIONE AMMINISTRATIVA PER IL CONTROLLO INTEGRATO DEI MEDICINALI | |
| Introduzione | 53 |
| 1.1. <i>Sull'organizzazione amministrativa europea - l'EMA</i> | 54 |
| 1.2. <i>Sui Comitati interni dell'EMA. Il Comitato per i medicinali per uso umano</i> | 61 |
| 1.3. <i>Sul Comitato della valutazione del rischio per la farmacovigilanza (PRAC)</i> | 65 |
| 1.4. <i>Sulla accessibilità delle valutazioni del CHMP e dei clinical reports</i> | 67 |
| 2.1. <i>Elementi dell'apparato nazionale italiano del controllo sui farmaci</i> | 71 |
| 2.2. <i>Sull'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA</i> | 75 |
| 2.3. <i>Sulla strutturazione interna, sui meccanismi e sui compiti dell'AIFA</i> | 78 |
| 3.1. <i>Introduzione sulla normativa di controllo dei medicinali nel Regno Unito</i> | 84 |
| 3.2. <i>Elementi circa l'amministrazione di controllo nel Regno Unito</i> | 85 |

CAPITOLO TERZO

SUI PROCEDIMENTI DI AUTORIZZAZIONE DEI PRODOTTI MEDICINALI NEL NETWORK DI CONTROLLO EUROPEO

| | |
|--|-----|
| Introduzione | 95 |
| 1. Note minimali sull'autorizzazione alla sperimentazione clinica dei medicinali ... | 97 |
| 2. Elementi delle procedure di AIC..... | 109 |
| 2.1 <i>Profili documentali</i> | 109 |
| 2.2 <i>Sulla procedura centralizzata</i> | 112 |
| 3. Elementi delle procedure nazionali..... | 121 |
| 3.1 <i>Elementi della procedura nazionale italiana</i> | 122 |
| 3.2 <i>(segue...) e di quella britannica</i> | 125 |
| 4. Sulle procedure di AIC di mutuo riconoscimento e decentrate..... | 128 |

CAPITOLO QUARTO

ARGOMENTI SUL FONDAMENTO DEL CONTROLLO INTEGRATO DEI FARMACI

| | |
|--|-----|
| Introduzione | 137 |
| 1. Sulla legittimità del contenuto politico implicito nella norma tecnica..... | 146 |
| 2. Due diverse prospettive. Aspetti problematici..... | 154 |
| 3. Principio di precauzione e rischio nella governance dei medicinali..... | 164 |
| 4. Profili problematici circa l'individuazione scientifica del rischio collegato ai prodotti medicinali..... | 172 |
| 5. Esigenze del diritto e criteri per la scelta metodologica..... | 186 |
| 6. Latitudine ed incisività del sindacato giurisdizionale europeo sulla scelta metodologica..... | 194 |
| 6.1 <i>Sul controllo giurisdizionale nel sistema integrato nazionale-europeo</i> | 196 |
| 6.2 <i>Evoluzioni del controllo giurisdizionale europeo sulla c.d. jurisdictional discretion</i> | 200 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE..... | 217 |
|--------------------------------|-----|

| | |
|-------------------|-----|
| BIBLIOGRAFIA..... | 223 |
|-------------------|-----|

ABSTRACT

Il presente lavoro tratta del sistema integrato europeo di *governance* dei prodotti medicinali ad uso umano. In particolare, è considerata l'amministrazione preposta al controllo all'immissione in commercio dei farmaci ed i relativi procedimenti di prima autorizzazione. Tali argomenti hanno successivamente aperto l'indagine verso una ricostruzione di un parametro di legittimazione e controllo dell'attività di *governance* anche in sede giurisdizionale. La prospettiva scelta nello svolgimento dello studio è quella europea, poiché da tale dimensione sovranazionale scaturisce la disciplina su cui sono plasmate le legislazioni nazionali. In tal senso, sono state considerate specificamente le normative italiane e britanniche. All'analisi del dato di legge si è affiancato un approfondimento extragiuridico negli ambiti della teoria della scienza e della filosofia che si credono necessari per individuare l'effettiva portata significativa del dato normativo. Quest'ultima analisi è svolta nel capitolo quarto, nel quale è considerato anche l'orientamento giurisprudenziale europeo più significativo nell'ottica di armonizzazione del controllo funzionalizzato della *governance* in esame. Nei capitoli precedenti, dopo l'introduzione storica (capitolo 1), si è sviluppata la descrizione dell'organizzazione del *network* di *governance* europeo italiano ed inglese (capitolo 2) e, quindi, dei procedimenti di prima autorizzazione (capitolo 3).

... È cosa ordinarissima anche negli oggetti materiali e in mille accidenti della vita, che quello che si verifica o pare assolutamente vero e dimostrato nelle piccole parti, non si verifica nel tutto; e bene spesso si compone un sistema falsissimo di parti verissime, o che tali col più squisito ragionamento si dimostrano, considerandole segregatamente. Questo effetto deriva dall'ignoranza de' rapporti, parte principale della filosofia, ma che non si ponno ben conoscere senza una padronanza sulla natura, una padronanza ch'essa stessa vi dia, sollevandovi sopra di sè, una forza di colpo d'occhio...

G. Leopardi, Zibaldone di pensieri, [1854-1855]

CAPITOLO PRIMO

PREMESSE E INTRODUZIONE STORICA

1. Premesse.

Un tentativo, ancorché non esaustivo, di descrivere la complessa attività amministrativa di autorizzazione e controllo europeo sull'immissione in commercio dei medicinali ad uso umano richiede un notevole sforzo di sintesi interdisciplinare, che sia compositivo delle diverse prospettive, degli elementi e delle metodologie coinvolte nel suo esame.

Ciò a maggior ragione nel caso in cui, come nel presente studio, si voglia osservare il fenomeno anche in una prospettiva storica e comparata.

Per sua propria natura e scopo, infatti, la norma giuridica impone un dover essere alla realtà fenomenica dei rapporti umani e, quindi, necessariamente vi ci si riferisce e non può prescindervi.

In particolare, nel disporre il dover essere, essa tende ad utilizzare vocaboli e terminologie che consentano il più possibile l'individuazione della specifica realtà considerata, poiché altrimenti ne verrebbe vanificato lo scopo funzionale¹.

Spesso, tuttavia, la questione terminologica acquisisce un'importanza cruciale nell'ipotesi in cui l'individuazione dell'effettiva portata significativa dei vocaboli utilizzati nella norma non sia ricavata inequivocabilmente dal comune senso ad essa attribuito, ma sia demandata all'attività empirica tecnico-scientifica di soggetti diversi dal legislatore, che operino in autonomia settoriale o in coordinazione con l'amministrazione che deve attuarla.

Quanto detto vale in particolare nell'ambito del diritto amministrativo, ove per la soddisfazione delle posizioni giuridiche soggettive e, soprattutto, per il perseguimento dell'interesse pubblico, è imprescindibile l'intermediazione dell'amministrazione nella rilevazione del fatto e nell'applicazione della norma².

¹ Sulla tematica della certezza del diritto si richiama l'opera di F. LOPEZ DE OÑATE, *La certezza del diritto*, Milano, 1968, edizione che raccoglie anche saggi di Calamandrei, di Carnelutti, di Capograssi e di Fedele, ma ora per un'analisi storica ed attuale P. GROSSI, *Sulla odierna incertezza del diritto*, in *Giustizia Civile*, 4, 2014, p. 921 - 955.

² Cfr. sull'evoluzione del concetto di *merito amministrativo*, in paragone con le concezioni proprie degli ordinamenti centroeuropei, in particolare sotto il profilo della centralità della norma o del fatto, S. COGNETTI, *Principio di proporzionalità. Profili di teoria generale e di analisi sistematica*, Torino, 2011, p. 297 e ss.

Con ogni evidenza, inoltre, la problematica terminologica acquisisce implicazioni maggiormente rilevanti nell'eventualità in cui la norma sia suscettibile d'incidere su interessi di spessore generale, come nel caso della salute pubblica.

Ci si riferisce, in particolare, a quelle espressioni normative che, prima la dottrina tedesca, e poi quella italiana, ha denominato *concetti giuridici indeterminati*³ i quali, conformemente ad una certa ricostruzione germanica⁴, comportano l'attuazione analitica del disposto prescrittivo secondo le distinte fasi *“dell'accertamento del fatto, dell'interpretazione del contenuto della fattispecie astratta, della stretta applicazione della norma al fatto e, infine, dell'individuazione delle conseguenze giuridiche”*⁵.

Tale ricostruzione è avversata da quella risalente ma autorevolissima posizione speculativa⁶ per cui queste fasi attuative, ed in particolare quelle della determinazione del fatto e della sua sussunzione nella fattispecie normativa, non possono essere considerate separatamente poiché le avvince un radicale problema interpretativo.

Invero, secondo questa posizione, l'incertezza applicativa *“è un'incertezza che trae origine dall'impossibilità di un'interpretazione univoca, alla quale solo in via derivata consegue un'inevitabile incertezza anche sussuntiva”*⁷.

Valutando la problematica dalla diversa posizione della teoria inglese dell'*analytical approach*, a stretto rigore, la questione circa la riconducibilità di un dato fatto al

Sulla tematica qui in esame cfr. anche L. BENVENUTI, *Interpretazione e dogmatica nel diritto amministrativo*, Milano, 2002.

³ La portata di tale concezione è stata progressivamente assorbita dalla dottrina italiana sulla discrezionalità in quella della *discrezionalità tecnica*, in seno alla quale la concezione *tecnica*, ossia non *politica*, si è poi sviluppata in quella più propriamente *scientifica*. In virtù di tale interpretazione è stata affermata *“la tendenza a vedere discrezionalità tecnica in ogni attività dell'amministrazione che presenti difficoltà superabili solo ricorrendo a cognizioni specialistiche”* così F. LEVI, *L'attività conoscitiva dell'amministrazione*, Torino, 1967, riportato nella dettagliata trattazione sull'argomento di D. DE PRETIS, *Valutazione amministrativa e discrezionalità tecnica*, Padova, 1995, p. 11 e ss., 173 e ss, e 178 e ss.

⁴ Cfr. H. MAURER, *Allgemeines Verwaltungsrecht*, München, 1992, p. 96 e H.-U. ERICHSEN E W. MARTENS, *Das Verwaltungshandeln*, in H.-U. ERICHSEN E W. MARTENS (a cura di), *Allgemeines Verwaltungsrecht*, Berlin - New York, 1992, p. 191, entrambi citati in D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 31 - 32.

⁵ Così D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 31 e 32.

⁶ K. ENGISCH, *Logische Studien zur Gesetzesanwendung*, 1963, Stuttgart, p. 83 e ss. riportato in D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 34.

⁷ Così in D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 35.

dettato normativo consisterebbe piuttosto in una *question of fact and degree* e non in una questione di interpretazione di diritto⁸.

Tuttavia, sempre in relazione alla problematica attuativa delle c.d. disposizioni indeterminate, è rilevante evidenziare soprattutto la lettura datane dalla teoria inglese dello *strategic approach*⁹.

In linea con questa posizione, sembra fondato affermare che la *scelta* amministrativa dei caratteri del *metodo d'indagine scientifica* circa i profili dell'*efficacia* e della *sicurezza* dei prodotti farmaceutici, così come quella interconnessa della delimitazione del dominio di eventi oggetto d'indagine, dovrebbe essere considerata come una vera e propria determinazione discrezionale di *policy*¹⁰.

In questo ambito conoscitivo, invero, la problematica non sembra risolvibile con la soluzione teorica italiana classica sulla contrapposizione tra *accertamenti* e *valutazioni* per il riscontro di *fatti semplici* o *complessi*.

Secondo tale teorica, nello specifico, la *valutazione* sui fatti *complessi* implicherebbe soltanto *un* giudizio di tipo squisitamente tecnico caratterizzato dalla opinabilità delle conclusioni, rimanendo peraltro esclusa qualsiasi manifestazione di volontà dell'amministrazione¹¹.

⁸ P. CANE, *Administrative law*, Oxford, 2011, p. 60.

⁹ P. CANE, *op. cit.*, p. 61: "This approach treats the law/fact distinction not so much as a description of what is involved in applying law to fact but rather as a formula for expressing value-judgments about the appropriate scope of bureaucratic discretion and accountability".

¹⁰ P. CANE, *op. cit.*, pp. 59 e 64: "...it is a basic principle of statutory interpretation that when the words of a statute are unclear, ambiguous, or incomplete, reference may be made to the 'purpose' of the provision. ... many questions of statutory interpretation are 'mixed questions of law and policy', having partly to do with the meaning of the words used and partly with their underlying purpose. Like the law/fact distinction, the distinction between law and policy is impossible to draw analytically and can be used strategically. It plays an important part in regulating the scope of bureaucratic discretion because administrators have more freedom in deciding issues of policy than in resolving issues of law."

Ma cfr. anche J. SPRENGER, *Statistics between inductive logic and empirical science*, in *Journal of Applied Logic*, 7, 2009, p. 239–250 il quale evidenzia, infatti, come le indagini scientifico-statistiche, siano esse sviluppate secondo il modello frequentista o bayesiano, non presentano elementi di *logica pura* che possano essere disgiunti dai presupposti decisionali che connotano il modello statistico applicato e che determinano la conoscenza ricavabile con lo studio.

In altre parole esiste sempre, a prescindere dal modello applicato, una dimensione decisoria presupposta all'indagine strettamente interconnessa sia con lo scopo istituzionale dello studio scientifico che con la dimensione dell'identificazione del problema da investigare - cfr. anche I. M. COPI, C. COHEN, *Introduzione alla logica*, Bologna, 1999, p. 538 e ss.

¹¹ Cfr. E. CASSETTA, *Manuale di diritto amministrativo*, Milano, 2012, p. 396 e 484 e ss.

Questa posizione, infatti, muove dal presupposto implicito¹² che vi sia, tra le svariate metodologie, *una sola specifica tecnica valida* per la registrazione di specifici *tipi* di fatti complessi¹³.

Tale posizione, tuttavia, è infirmata dalla constatazione ormai diffusa della varietà dei caratteri, delle funzionalità, delle deficienze, dei correttivi necessitati ed attendibilità dello strumentario metodologico scientifico, peraltro in continuo sviluppo nel contesto delle sperimentazioni, per la scoperta delle leggi causali tra fenomeni¹⁴.

Tant'è che, ad esempio, le stesse linee guida sulla sperimentazione clinica dei prodotti farmaceutici, emesse dagli enti regolatori sulla base di quelle dell'ICH¹⁵, dispongono dei criteri che, per quanto minutamente articolati, costituiscono sempre dei riferimenti di massima per lo svolgimento dei *clinical trials*, nell'ambito dei quali l'investigatore/sponsor/promotore può determinarsi, in linea di massima, nel modo più opportuno per fornire le evidenze utili all'autorizzazione al commercio del farmaco.

Invero, una soluzione che disponesse definitivamente sulle metodologie sperimentali da attuare nei controlli clinici, non sarebbe nemmeno auspicabile, poiché ogni

¹² Presupposto implicito fondato verosimilmente a sua volta sulla concezione di *regolarità causale singolare* di stampo humiano per la quale v'è *causalità* tra fenomeni allorché sussistano i tre elementi della *i) contiguità spaziale* tra i fenomeni, *ii) la successione cronologica* tra essi e *iii) la necessità* della loro successione (c.d. *legge o regolarità causale*) - (W. E. MORRIS, C. R. BROWN, *David Hume*, in EDWARD N. ZALTA (a cura di) *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, on line al sito <http://plato.stanford.edu/archives/spr2016/entries/hume/> - J. REISS, *Causation, evidence and inference*, New York, 2015, cap. I). Tale ultimo elemento è fornito dall'esperienza della successione *uniforme/regolare* tra fenomeni ed è quindi fondato sulla base di logiche giustificative del ragionamento induttivo.

¹³ Cfr. le considerazioni in nota 17 di D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 178 e M. P. CHITI, *Il rischio sanitario e l'evoluzione dall'amministrazione dell'emergenza all'amministrazione precauzionale*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2006, p. 3 e ss. che rileva l'evoluzione dell'attitudine istituzionale, prima di piena fiducia e poi di progressiva cautela, nei confronti delle c.d. *certezze scientifiche*, fino all'odierna *amministrazione precauzionale*.

¹⁴ Cfr. sulla tematica, ad esempio, le considerazioni critiche sui cinque metodi induttivi di J. S. Mill per la scoperta delle leggi causali in I. M. COPI, C. COHEN, *op. cit.*, p. 493 e ss. e tra i diversi J. P. VANDENBROUCKE, A. BROADBENT, N. PEARCE, *Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach*, in *Intern. Journ. Epidemiol.*, 2016, p. 1 - 11.

Consapevolezza della varietà dei caratteri e delle premesse gnoseologiche che, tuttavia, manca o si presenta assai esigua nella indagine teorico-giuridica, cfr. D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 185, soprattutto nota 26 e p. 199, 207, nota 70 che richiama a proposito F. BASSI, *La norma interna lineamenti di una teoria*, Milano, 1963, p. 545 e ss. e V. BACHELET, *L'attività tecnica della pubblica amministrazione*, Milano, 1967, p. 66. Cfr. anche, sulla varietà delle implicazioni e delle metodologie che presuppongono una diversa concezione di *causalità*, tra gli altri, J. REISS, *op. cit.*

¹⁵ Cfr. ad esempio ICH, *International Conference of Harmonization*, cfr. ad esempio la ICH Harmonised Tripartite Guideline - Statistical Principles For Clinical Trials - E9 <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.

farmaco necessita di essere testato secondo modalità delineate volta per volta, che consentano di rilevarne, tra le altre, le specificità farmacocinetiche e farmacodinamiche¹⁶.

Tuttavia, pare opportuno sottolineare, che la scelta amministrativa che autorizza le metodologie sperimentali implementate, autorizza anche la selezione di quegli eventi della realtà fenomenica che si vogliono considerare rilevanti per l'operatività della norma¹⁷.

Con ogni evidenza, infatti, tale scelta incide successivamente anche sul *come* detti *elementi evidenziari* possano e debbano poi essere logicamente valutati dall'amministrazione¹⁸, in conformità alla ratio della metodologia applicata.

Anticipando brevemente gli argomenti trattati nel proseguo, si vuole sostenere fin d'ora che il fatto della possibilità oggettiva di compiere un *giudizio* ed effettuare una *scelta* circa lo strumentario conoscitivo per la ricerca delle evidenze della *qualità*, *sicurezza* ed *efficacia* del farmaco, investe l'Amministrazione di discrezionalità¹⁹, funzionalizzata alla soluzione della problematica gnoseologica, connotando questo specifico momento della *valutazione tecnica*²⁰ appunto come discrezionale.

Ed anzi proprio in questo si sostanzia la sua attività di *controllo*, acciocchè sussista un fondamento scientifico *esaustivo* alle proprie determinazioni e queste non siano arbitrarie.

¹⁶ Cfr. sull'utilità dell'indeterminatezza normativa D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 373 e bibliografia ivi richiamata; sui clinical trials, ad esempio, L.M. FRIEDMAN, et al., *Fundamentals of Clinical Trials*, London, 2015, p. 49 e ss. e 89 e ss.

“Per *farmacocinetica* si intende il ramo della farmacologia che studia l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo nonché lo smaltimento dei farmaci da parte dell'organismo umano.

Per *farmacodinamica*, invece, si intende il ramo della farmacologia che studia gli effetti e le modalità di interazione del principio attivo farmaceutico con il corpo umano” (traduzione ed adattamento da S. SHORTHOSE, *Clinical Trials*, in S. SHORTHOSE (a cura di), *Guide to Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2014, p. 29 in nota 1 e 2).

¹⁷ Cfr. I. M. COPI, C. COHEN, *op. cit.*, p. 515 e ss.; così come, peraltro, sulla tematica del rapporto di reciproca legittimazione della conoscenza e del potere H. N. WEILER, *Whose Knowledge Matters? Development and the Politics of Knowledge*, in T. HANF, H. N. WEILER, H. DICKOW, (a cura di) *Entwicklung als Beruf*, Baden-Baden, 2009, p. 485-496.

¹⁸ Cfr. D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 178 e, soprattutto, sul punto la nota 17 ove è riportato un passo di C. MORTATI, *Discrezionalità*, voce in *Nov. Dig. it.*, Torino, 1964, p. 1108, secondo il quale, infatti, per *discrezionalità tecnica* deve intendersi un apprezzamento “*esplicabile sulla base di regole o cognizioni desunte da scienze esatte o da arti che ne costituiscono applicazione*”.

¹⁹ Cfr. in questo senso, sui caratteri della discrezionalità, M. S. GIANNINI, *Istituzioni di diritto amministrativo*, Milano, 2000, p. 265 e ss.; ma si richiamano anche A. PIRAS, *Discrezionalità amministrativa*, voce in *Enc. dir.*, Milano, 1964, p. 69 e ss., e, ancora, in M. S. GIANNINI, *Il potere discrezionale della pubblica amministrazione*, Milano, 1939, p. 28 e ss.; M. S. GIANNINI, *Lezioni di diritto amministrativo*, Milano, 1958, p. 97 e M. S. GIANNINI, *Diritto amministrativo*, Milano, 1988.

²⁰ Cfr. E. CASSETTA, *op. cit.*, p. 484 e ss.

La posizione che si vuole difendere ed argomentare in questo studio è, pertanto, che nell'attività istruttoria di *valutazione tecnica*, per *riscontrare e conoscere i fatti* complessi delle evidenze di *qualità, sicurezza ed efficacia* del medicinale, la *scelta* conoscitiva-metodologica costituisce, invece, nonostante riguardi saperi specialistici, un'operazione discrezionale che traduce giudizi di valore²¹.

Essa implica un vero e proprio *giudizio di volontà e scelta*²² che, come tale, deve essere suscettibile di controllo giurisdizionale²³, quantomeno sulla dimensione della sua legittimità estrinseca, per riscontrarne la logicità, la congruità-proporzionalità e, in buona sostanza, la conformità alla funzione perseguita²⁴.

La discrezionalità esercitata in questa scelta, inoltre, si configura nettamente distinta dalla discrezionalità tecnica riferibile, semmai, all'attività di *apprezzamento condizionato* delle evidenze e dell'attuazione dei criteri scientifici del metodo utilizzato dall'investigatore nella sperimentazione del farmaco²⁵.

²¹ Cfr. D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 291 e ss. ed in particolare modo p. 292 che richiama F. LEDDA, *Potere, tecnica e sindacato giudiziario sull'amministrazione pubblica*, in *Dir. proc. amm.*, 1983, p. 371 ss. Per una definizione di policy nella letteratura anglosassone cfr. D. EASTON, *The Political System*, New York, 1953, p. 130, secondo il quale: "A policy consists of a web of decisions and actions that allocate values", nonché C. HAM, *Health Policy in Britain*, Basingstoke, 2009, p. 131 e ss.

²² Cfr. M. S. GIANNINI, *Istituzioni di diritto amministrativo*, cit., p. 267.

²³ In senso incompatibile però cfr. già M. S. GIANNINI, *Il potere discrezionale della pubblica amministrazione* cit., p. 166 e ss. e anche M. S. GIANNINI, *L'interpretazione dell'atto amministrativo e la teoria giuridica generale dell'interpretazione*, Milano, 1939 richiamati entrambi in S. COGNETTI, *op.cit.*, p. 300 il quale indica altresì, circa le progressive aperture della dottrina verso un sempre più penetrante sindacato sul fatto, F. LEVI, *L'attività conoscitiva della pubblica amministrazione*, Torino, 1967 ed anche da ultimo M. P. GUERRA, *Funzione conoscitiva e pubblici poteri*, Milano, 1996.

²⁴ Che anche il momento della predisposizione dei modelli d'indagine amministrativa scientifico-istruttoria debba plasmarsi sul principio di ragionevolezza viene confermato in dottrina, tra gli altri, da F. ASTONE, *Il principio di ragionevolezza*, in M. RENNA, F. SAIITA (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano 2012, p. 371 e ss. per il quale a p. 377: " ...il principio di ragionevolezza comprende, nella sua area di operatività, anche ulteriori aspetti, che attengono all'esito del processo decisionale, alle premesse della decisione, ossia all'esatta ed esauriente ricerca e valutazione dei fatti costituenti i presupposti dell'intervento decisionale, alla individuazione, ponderazione, raffronto e temperamento degli interessi rilevanti, nonché alla individuazione concreta del fine, e quindi all'adeguamento della finalità astrattamente prevista dalla legge alle peculiarità del caso concreto. Ed allora, di fronte ad una serie di premesse già determinate, costituite da fatti appurati in un certo modo, da interessi ponderati e temperati in una determinata maniera e da un fine individuato concretamente, l'esito, ossia il contenuto della decisione, per quanto discrezionale, rappresenterà una soluzione quasi obbligata, proprio perché condizionata dalle premesse, il cui combinarsi darà luogo, nell'osservanza delle regole di coerenza e non contraddittorietà, ad una circoscritta gamma di decisioni possibili e ragionevoli."

²⁵ Cfr. D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 178. Per M. S. GIANNINI, *Lezioni di diritto amministrativo*, cit., p. 48, sempre riportato nella medesima opera di D. DE PRETIS, *op. cit.*, p. 178, il carattere tecnico della discrezionalità tecnica si sintetizza nella "tecnicità delle regole da applicare", "assumendo tendenzialmente la valenza positiva di carattere scientificamente condizionato della valutazione".

In quest'ultimo tipo di attività istruttoria, di diversa natura, invero, l'ambito vero e proprio del giudizio e della scelta è ridotto notevolmente dall'attuazione delle regole tecniche desunte dalla metodologia prescelta.

I due momenti della *scelta* conoscitivo-metodologica e della sua materiale attuazione, se possono chiaramente distinguersi dal punto di vista astratto logico-normativo, non altrettanto facilmente possono separarsi dal punto di vista cronologico-procedimentale, dove si possono confondere ed influenzare a vicenda²⁶.

Ciononostante la loro distinzione teorica appare fondamentale.

Si vuole argomentare, infatti, che tale lettura appare imprescindibile per la compiuta realizzazione *legittima* della funzione²⁷; e questo tanto nell'ambito della prima attuazione, quanto in quello del successivo eventuale controllo giurisdizionale.

La sintesi cui ci si è riferiti all'inizio, pertanto, comporta la considerazione degli elementi teorico-normativi che costituiscono l'oggetto dell'indagine ed il loro successivo coordinamento unitario lungo tutto lo sviluppo descrittivo del presente studio.

E questo ancorché i detti elementi, in verità, in alcuni momenti e sotto diversi profili, finiscano per sovrapporsi ed intersecarsi, nonostante la radicale diversità della loro natura, caratteri e funzioni.

Appare chiaro, quindi, che in questo contesto valutativo dell'amministrazione non può esservi spazio per il contemperamento degli interessi poiché, appunto, la valutazione è già scientificamente condizionata dalla metodologia conoscitiva prescelta.

²⁶ Cfr. peraltro in merito alla *circolarità della comprensione attraverso il linguaggio* nell'opera interpretativa della disposizione normativa L. BENVENUTI, *op. cit.*, p. 181 e ss.

²⁷ Per *realizzazione legittima della funzione* si intende un esercizio del potere che, nel dare attuazione alle norme, sia *tutto* coerente con le finalità che esse perseguono.

In quest'ottica anzitutto predisponendo *metodologie d'indagine scientifica*, o la loro combinazione reciproca, che consentano di pervenire alla conoscenza *esaustiva* della questione scientifica da decidere e permettano, di conseguenza, la cura *ottimale* (S. COGNETTI, *op.cit.*, in particolare, p. 294 e ss. - e quindi anche *proporzionale* nel senso di *i) idonea* rispetto al raggiungimento del fine, *ii) necessaria* nel senso di più mite a parità di risultato e *iii) proporzionale in senso stretto* nel senso di bilanciata fra il livello di qualità del fine da realizzare e livello tendenzialmente massimo di mitezza del mezzo da adottare) dell'interesse pubblico in relazione alle diverse situazioni oggettive esistenti, così come ai diversi scopi scientifici ed istituzionali da perseguire (cfr. peraltro anche l'orientamento della CGUE [*X e Y v Riksskatteverket* C-463/00 [2002] ECR I-10892 e *Commission of the European Communities v United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland* C-98/01 [2003] ECR I-04641] per la quale il '*principio di proporzionalità è violato anche in ragione dell'impossibilità oggettiva di applicarlo concretamente mancando quei parametri legislativi che ne possano consentire l'effettiva operatività*' così riportato in S. COGNETTI, *op. cit.*, p. 310).

Sulla interconnessione dei diversi aspetti logici dei modelli statistici d'indagine con gli assunti decisionali presupposti cfr. le considerazioni svolte nel quarto capitolo e ancora in particolare J. SPRENGER, *op. cit.*, p. 250.

A questo riguardo, per fare un esempio significativo e per riprendere la questione terminologica, basta riferirsi alla diversa specificità dell'ottica legale, che ha contenuto *prescrittivo*, e di quella delle scienze empiriche naturali²⁸.

Quest'ultima, la cui considerazione è imprescindibile nella trattazione in oggetto, mira invece alla *conoscenza, descrizione e predizione* della realtà mediante la *spiegazione* dei fenomeni sulla base di rapporti esistenti in natura, ossia in forza delle *relazioni causali* tra eventi²⁹.

E tuttavia, cosa debba intendersi per *relazione causale* è questione tutt'altro che pacifica e l'adesione ad una qualunque delle relative posizioni filosofiche, o scientifiche che dir si voglia, comporta l'assunzione di differenti criteri di *validità* della scelta del *metodo* per la scoperta delle *uniformità/regolarità causali* e, quindi, per la conoscenza dei *fatti*³⁰.

Pare opportuno evidenziare solamente che tale questione, anche se per ovvie ragioni non può essere affrontata estensivamente in questo studio, influenza in modo radicale la prospettiva e l'analisi della materia dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali. Infatti, peraltro, facendo seguito a quanto poc'anzi accennato, dalla affermazione positiva o negativa circa la sussistenza di un dato *rapporto causale tra eventi* deriva l'individuazione di elementi e partizioni diverse di realtà e, quindi, emergono diversi criteri valutativi, con differente riferibilità del dato normativo (come, ad esempio, la *qualità delle evidenze* nel contesto della valutazione *rischi-benefici* riferibile al farmaco)³¹.

²⁸ Cfr. G. GRECO, *L'atto amministrativo condizionato*, Torino, 2013, p. 77 e ss. in particolare p. 87 e ss.

²⁹ Cfr. sulla tematica, ad esempio, E. NAGEL, *La struttura della scienza*, Milano, 1968, p. 570; M. BUNGE, *Causalità*, Torino, 1970, p. 68 e ss. richiamati entrambi da F. STELLA, *Leggi scientifiche e spiegazione causale nel diritto penale*, Milano, 2000, p. 116 e ss.; ma anche I. M. COPI, C. COHEN, *op. cit.*, p. 487 e ss.

³⁰ Basti pensare a questo proposito alle diverse impostazioni ipotetico-deduttive od induttive (rispettivamente riferibili ai modelli statistici frequentisti o bayesiani) circa il riscontro sperimentale dei profili di efficacia o sicurezza riconducibili al medicinale, di cui si tratterà nel proseguito, cfr. B. OSIMANI, F. MIGNINI, *Causal Assessment of Pharmaceutical Treatments: Why Standards of Evidence Should not be the Same for Benefits and Harms?*, in *Drug Saf.*, 38, 2015, p. 1-11 in particolare a p. 2; J. LANDES, B. OSIMANI, R. POELLINGER, *Epistemology of Causal Inference in Pharmacology - Towards a Framework for the Assessment of Harms*, in corso di pubblicazione sull'*European Journal for Philosophy of Science*; B. CLARKE, et al., *The evidence that evidence-based medicine omits*, in *Preventive Medicine*, 57, 2013, p. 745-747. Ma anche sull'argomento, in senso ampio, ad esempio, J. REISS, *op. cit.*; P. ILLARY, F. RUSSO, *Causality, Philosophical Theory Meets Scientific Practice*, Oxford, 2014; P. ILLARY, et al., *Causality in the science*, Oxford, 2011.

³¹ Cfr. ad esempio, B. OSIMANI, F. MIGNINI, *op. cit.*; B. CLARKE, et al., *op. cit.*

Ciò sembra significare, pertanto, che il parametro di validità dei metodi accertativi dei *fatti*³², rinvenibili dalle informazioni di cui si può disporre, si struttura, anzitutto, in relazione allo scopo scientifico ed istituzionale che si persegue, il quale influenza necessariamente le metodiche implementate.

E lo scopo che persegue l'autorità amministrativa di *governance* dei prodotti farmaceutici nell'esercizio del potere di cui è investita è quello di garantire un elevato livello di tutela della salute nel perseguimento di una sempre maggiore integrazione e sviluppo del mercato unico³³.

Facendo seguito alle considerazioni poc'anzi sviluppate, inoltre, pare opportuno accennare al fatto che questo scopo primario dell'Amministrazione è differente da quello della singola impresa farmaceutica.

Essa, che è un operatore economico, è anzitutto orientata istituzionalmente in via primaria alla massimizzazione dei profitti secondo le logiche del mercato ed è altresì portata fisiologicamente a qualificare gli eventuali effetti collaterali alla salute, non come mancato raggiungimento dello scopo primario, ma come costi, potenziali od effettivi, di produzione, ovvero esternalità sostenibili a seconda se le vengano effettivamente addebitate o meno.

Come si tenterà di evidenziare nel proseguo del presente lavoro, tali fatti incidono profondamente sulle diverse prospettive di analisi ed attitudini dei soggetti istituzionali e privati.

Dato tale elemento gnoseologico, pertanto, non sembra plausibile ritenere³⁴ che il legislatore o l'amministrazione possano delegare acriticamente ad altri soggetti la scelta del parametro conoscitivo-sperimentale *valido* per fornire, nel contesto dei singoli procedimenti autorizzativi e di controllo dei medicinali, la necessaria *good evidence*³⁵ della sicurezza e dell'efficacia del medicinale.

³² Che comprende tanto le dinamiche di riscontro dei fatti, la loro qualificazione in termini evidenziali e la loro valutazione successiva.

³³ Tuttavia, sulla necessaria qualificazione *plastica del bene salute* ricavata dalla imprescindibile determinazione delle *soglie accettabili di rischio* richiesta dall'applicazione del principio di precauzione cfr. S. COGNETTI, *op. cit.*, p. 73 e ss. in particolare p. 78.

³⁴ In questo senso cfr. C. CASONATO, *Evidence Based Law. Spunti di riflessione sul diritto comparato delle scienze della vita*, in *BioLaw Journal - Rivista di biodiritto*, n. 1, 2014, p. 191 e ss. secondo il quale: "Non pare, anzitutto, che la scienza possa in quanto tale fungere da fonte o formante del diritto, né che possa indicare di per sé la soluzione dei dilemmi posti dalle scienze della vita."

³⁵ Sulla tematica pare opportuno segnalare in particolare sulle nozioni di *good evidence* e di *quality information* la trattazione di J. STEGENGA, *Information quality in clinical research*, in L. FLORIDI, P.

La questione in oggetto impone, piuttosto, e ciò anche in linea con la teoria soprammenzionata dello *strategic approach*, che i caratteri del metodo conoscitivo, relativi cioè sia alla logica che alla dimensione sperimentale, siano individuati amministrativamente, volta per volta, in conformità alle funzioni di *governance* cui è preposta l'Amministrazione.

Se tale prospettiva appare necessitata e coerente, in particolare, con le istanze *politiche* proprie dei sistemi nazionali, che peraltro sono assai sensibili alla dimensione del rapporto costo pubblico-efficacia dei prodotti medicinali, essa non esime l'interprete, e soprattutto le entità amministrative regolatrici che operano anche a livello sovranazionale, dal trattare la problematica della sua armonizzazione con le esigenze, sempre più pressanti, di uniformare maggiormente, appunto al livello del mercato globale, gli standard di approvazione e controllo dei prodotti farmaceutici³⁶.

A tale ordine di problematiche di *health policy* si aggiunge anche quella strutturale relativa alle due differenti ottiche giuridica e scientifico-sperimentale.

Esse, come accennato, tendono a funzioni diverse, ma nell'ambito in esame devono per forza coordinarsi reciprocamente.

Infatti, al momento attuale, la prima funge da parametro di legittimazione, controllo e garanzia della seconda³⁷, che ne consente la compiuta attuazione della funzione prescrittiva.

In altre parole, è la scienza, ossia la conoscenza della realtà fenomenica che si trae dall'applicazione dei metodi scientifici, che, con i suoi propri mezzi specifici e come strumento efficace, è in funzione dell'amministrazione per la realizzazione degli interessi di rilievo generale, e non viceversa³⁸.

ILLARI (a cura di), *The philosophy of information quality*, London, 2014; ma anche R. CAPANER, *Philosophy of medicine and model design*, in H. ANDERSEN, et al., (a cura di) *New challenges to philosophy of science*, London, 2013.

³⁶ Cfr. J. LEONG, et al., *Benefit-Risk Assessment of Medicines. The Development and Application of a Universal Framework for Decision-Making and Effective Communication*, London, 2015, p. 20 e ss.; A. SPINA, *The regulation of pharmaceuticals beyond the State: Eu and global administrative systems*, in E. CHITI, B. G. MATTARELLA (a cura di), *Global administrative law and Eu Administrative law*, New York, 2011, p. 249 ss.

³⁷ Ciò a meno che, e la cosa non è né normativamente consentita né sembra affatto plausibile, non si voglia sostenere la legittimità di una ricerca scientifica anarchica completamente svincolata dagli scopi e metodologie che possano essere ricavati dalla norma e, quindi, dagli interessi pubblici, siano essi di portata nazionale o sovranazionale.

³⁸ J. R. SEARLE, *Mind. A brief introduction*, New York, 2004, p. 302-303: "The fact that hydrogen atoms have one electron, for example, was discovered by something called the "scientific method," but that fact, once discovered, is not the property of science; it is entirely public property. It is a fact

Questa coordinazione forzata, come si accennava, è ostacolata anche dalla diversa natura delle due ottiche scientifico-sperimentale e giuridica.

Infatti, la prospettiva giuridico-amministrativa ha a cuore la sfera oggettiva del perseguimento dell'interesse pubblico con l'applicazione della norma.

Essa si è ancora necessariamente, nel suo dettato prescrittivo, alla dimensione logica astratta, ed in particolare al modello dell'inferenza deduttiva, che prescinde dalla dimensione temporale e che costituisce, quindi, un modello incompleto per la descrizione causale³⁹.

Il metodo scientifico d'indagine sperimentale e di controllo circa l'efficacia e la sicurezza del medicinale, invece, costituisce uno strumento per la conoscenza della realtà fenomenica e, pertanto, rifugge da approssimazioni dogmatiche presupposte, per affinarsi nella contingenza e temporaneamente definirsi per conferma, con la corroborazione delle teorie, ovvero per esclusione, con il riscontro della falsificazione delle ipotesi⁴⁰.

like any other. So if we are interested in reality and truth, there is really no such thing as "scientific reality" or "scientific truth." There are just the facts that we know."

³⁹ G. BATESON, *Mente e natura. Un'unità necessaria*, Milano, 1984, p. 84 e ss. per il quale: "Quando parliamo di sequenze logiche e di sequenze causali usiamo le stesse parole; diciamo: "Se si accettano le definizioni e i postulati di Euclide, allora due triangoli che abbiano i tre lati ordinatamente uguali sono tra loro uguali". E diciamo: "Se la temperatura scende sotto lo zero, allora l'acqua comincia a gelare". Ma il *se ... allora* del sillogismo logico è molto diverso dal *se ... allora* della causalità. ... Quando le sequenze causali diventano circolari (o più complesse), la descrizione o proiezione di queste sequenze sulla logica, che è atemporale, diventa contraddittoria. Si generano paradossi che la logica pura non può tollerare. Come esempio può andar bene il circuito di un comune campanello, uno degli apparenti paradossi che si producono in milioni di casi di omeostasi ricorrenti in biologia. Il circuito del campanello ... è costruito in modo da essere percorso da corrente quando l'armatura fa contatto con l'elettrodo. ...; ma il passaggio della corrente attiva l'elettromagnete, il quale attira l'armatura interrompendo il contatto Allora la corrente non percorre più il circuito, l'elettromagnete si disattiva e l'armatura torna a ristabilire il contatto ... facendo ricominciare il ciclo. Descriviamo questo ciclo nei termini di una sequenza causale:

Se si stabilisce il contatto ..., allora il magnete viene attivato.

Se il magnete viene attivato, allora il contatto ... viene interrotto.

Se il contatto ... viene interrotto, allora il magnete viene disattivato.

Se il magnete viene disattivato, allora si stabilisce il contatto.

Questa successione è del tutto soddisfacente purché si intenda chiaramente che i nessi *se ... allora* sono *causali*. Trasferiti con un bisticcio nel mondo della logica i *se* e gli *allora* creerebbero il caos: Se il contatto viene stabilito, allora il contatto viene interrotto.

Se P, allora non-P.

Il *se ... allora* della causalità contiene il tempo, mentre il *se ... allora* della logica è atemporale; ne segue che la logica è un modello incompleto della causalità."

⁴⁰ Cfr. sulla tematica, ad esempio, K. R. POPPER, *The Logic of Scientific Discovery*, Londra - New York, 1992, p. 9 e ss.: "the method of critically testing theories, and selecting them according to the results of tests, always proceeds on the following lines. From a new idea, put up tentatively, and not yet justified in any way—an anticipation, a hypothesis, a theoretical system, or what you will—conclusions are drawn by means of logical deduction. These conclusions are then compared with one

Pretendere di risolvere queste problematiche con soluzioni aprioristiche esclusive e non compositive frustra lo scopo ultimo della norma giuridica⁴¹ e svilisce all'insignificanza gli sforzi ed i risultati teorico-scientifici raggiunti.

Esse, piuttosto, necessitano di essere valorizzate negli specifici contesti procedurali in cui se ne scorge la rilevanza nella continua tensione funzionale e conservativa dell'ordinamento nel suo intero, nell'affinamento delle metodologie, sia normative che scientifiche.

Pertanto, in questo lavoro sembra opportuno rivolgere l'attenzione, anzitutto, verso una succinta ricostruzione storica delle discipline di controllo amministrativo del settore del mercato dei farmaci ad uso umano, a cui si intende far seguire una ricapitolazione essenziale del quadro normativo europeo di riferimento.

Tale ricostruzione, in particolare, appare utile per la comprensione di certe politiche e dinamiche attuali che rinvergono le loro radici nelle evoluzioni di posizioni maturate dall'amministrazione nel corso del secolo passato.

A questo proposito si svilupperanno gli argomenti tentando di descrivere, in primo luogo, il *mercato* dei medicinali e poi il relativo apparato normativo di disciplina, cioè secondo una prima prospettiva concreta, degli interessi materiali, e poi astratta, della sfera normativa.

E questo secondo l'ordine storico che coinvolge cronologicamente, anzitutto, le declinazioni nazionali, italiana e inglese, per poi considerare il sorgere progressivo delle istituzioni sovranazionali, globali ed europee.

Questo ordine di trattazione, che presuppone la valutazione del fenomeno economico-sociale del commercio dei medicinali e poi della dimensione normativa,

*another and with other relevant statements, so as to find what logical relations (such as equivalence, derivability, compatibility, or incompatibility) exist between them. We may if we like distinguish four different lines along which the testing of a theory could be carried out. First there is the logical comparison of the conclusions among themselves, by which the internal consistency of the system is tested. Secondly, there is the investigation of the logical form of the theory, with the object of determining whether it has the character of an empirical or scientific theory, or whether it is, for example, tautological. Thirdly, there is the comparison with other theories, chiefly with the aim of determining whether the theory would constitute a scientific advance should it survive our various tests. And finally, there is the testing of the theory by way of empirical applications of the conclusions which can be derived from it.”; vedi anche K. R. POPPER, *Conjectures and refutations* (1969), trad. it., *Congetture e confutazioni*, Bologna, 2009, p. 92: “la nostra accettazione critica delle teorie scientifiche (è) un'accettazione provvisoria, accompagnata al proposito di rivedere la teoria nel caso che riusciamo a concepire un controllo che essa non è in grado di superare”*

⁴¹ In particolare quella di conio europeo che, tramite il suo carattere generico, come si vedrà, persegue anche la funzione istituzionale di una più stretta integrazione del mercato unico e di unione tra i popoli europei (cfr. art. 1 TUE).

appare coerente, oltre che con le effettive dinamiche storiche del mercato e della normativa farmaceutica, anche con le istanze e le prospettive maturate nel contesto del sistema giuridico integrato dell'Unione.

Queste ultime, infatti, si sono informate alla logica neofunzionalista dello *spill-over*, che costituisce tutt'oggi, nonostante l'ambiguità istituzionale prodotta, il meccanismo standard del progressivo processo d'unificazione politica europea tramite l'integrazione progressiva dei mercati nel mercato unico⁴².

Lo sviluppo di tali argomenti consentirà nel proseguo della trattazione un inquadramento essenziale della disciplina della prima autorizzazione al commercio dei medicinali ad uso umano.

Seguirà quindi il tentativo di descrivere alcuni elementi critici per un parametro teorico-giuridico di legittimazione e controllo dell'esercizio del potere di *governance* dei medicinali ad uso umano.

Per le ragioni accennate sopra, inoltre, il parametro giuridico che si intende descrivere, che non può consistere soltanto nel puro dettato delle singole disposizioni normative (legislazione primaria, secondaria ed atti delegati), ritrova gran parte del proprio contenuto nei principi fondamentali dell'azione amministrativa⁴³.

Tale parametro, invero, richiede d'essere incardinato nel sistema ordinamentale e presupposto ai singoli dettati normativi per accompagnarne razionalmente e sistematicamente l'attuazione.

⁴² Cfr. S. BATTINI, *L'Unione europea quale originale potere pubblico*, in M. P. Chiti (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013, p. 7 e ss.: “Secondo la teoria neofunzionalista, l'unificazione politica europea non sarebbe stata il frutto di una scelta politica ‘costituente’, bensì lo sbocco, in un certo senso inevitabile e ‘meccanico’, di un percorso che agisce sul piano degli interessi materiali e che muove dall'interdipendenza economica. L'integrazione economica in settori limitati via via si sarebbe estesa, seguendo un meccanismo detto di ‘spill-over’ ad altri settori; ciò avrebbe creato una saldatura di interessi attraverso le frontiere nazionali; gruppi d'interesse transnazionali avrebbero poi spinto a trasferire progressivamente maggiori funzioni e poteri alle istituzioni europee, meglio in grado di tutelarli; tali istituzioni avrebbero a loro volta agito per accelerare il processo d'integrazione; ecc.”; e ancora, P. URI, *Ce qui se réalise*, in *Hommes et Commerce*, gennaio - febbraio, 1955, p. 82: “The effort contrasting sector integration with general economic integration is a vain one. The common market for coal and steel by itself contributes decisively to the producers and consumers of coal and steel. But at the same time it offers the opportunity for stating and effectively solving the problems of creating an integrated European economy suitable to the modern world.”, così riportato da E. B. HAAS, *The uniting of Europe: political, social and economic forces, 1950-1957*, Notre Dame - USA, 1958, p. 283 e ss.

⁴³ Principi che peraltro oggi, a seguito della L. 15/2005 di modifica dell'art. 1 della L. 241 del 1990 sul procedimento amministrativo, espressamente presiedono generalmente lo svolgimento dell'attività amministrativa nel suo complesso.

Infatti, alla base di ogni considerazione della materia in esame viene la questione, appunto, del *criterio* di lettura ed attuazione delle norme stesse, che sia sensibile anche alla dimensione *funzionale, sistematica* e del *contesto* di attuazione degli scopi di integrazione commerciale e di tutela della salute, nella tensione compositiva, non contraddittoria e conservativa dell'ordinamento nel suo intero.

Trattandosi, peraltro, il nostro di un sistema *integrato nazionale-europeo*⁴⁴ appare chiaro, infine, che il parametro giuridico in oggetto dovrà avere necessariamente carattere omogeneo per trovare congrua applicazione, oltretutto nell'ambito nazionale, in tutta l'area territoriale ed a tutti livelli di amministrazione interessati dall'Unione.

2. Elementi storici della disciplina del mercato farmaceutico.

2.1 Sul mercato italiano⁴⁵.

L'origine della professione farmaceutica, e con essa la produzione di medicinali, deve rinvenirsi nell'attività commerciale, alle volte ambulante, di “*farmacopulai*”, “*unguetari*” o “*aromatari*”, la quale ha trovato il suo proprio sviluppo e fisionomia nella autonoma attività preparatoria “*officinale*” solo in un momento successivo.

Fin dall'antichità “l'arte” dei farmacopulai si apprendeva secondo tradizioni antiche, tramandate da generazione a generazione dagli artefici di altri speciali nelle svariate realtà artigianali e corporative⁴⁶.

⁴⁴ Cfr. tra le molte, già a livello europeo, la sentenza *Van Gend & Loos*, Corte di Giustizia UE, 5 febbraio 1963, causa 26/62; la sentenza *Costa c. Enel*, Corte di Giustizia UE, 15 luglio 1964, causa 6/64; la sentenza *Commissione c. Italia*, Corte di Giustizia UE, 13 luglio 1972, 48/7; la sentenza *Simmenthal*, Corte di Giustizia UE, 9 marzo 1978, 106/77; la sentenza *Larsy*, Corte di Giustizia UE, 28 giugno 2001, C-118/00; inoltre, sull'obbligo di interpretazione conforme del diritto nazionale a quello dell'Unione, tra le molte, la sentenza *Marleasing*, Corte di Giustizia UE, 13 novembre 1990, causa C-106/89; la sentenza *Traghetti del Mediterraneo c. Italia*, Corte di Giustizia UE, 13 giugno 2006, C-173/03; la sentenza *Adeneler e a.*, Corte di Giustizia UE, 4 luglio 2006, C-212/2004; a livello nazionale italiano, tra le diverse, Corte Cost., sent. 8 giugno 1984, n. 170, *Granital*; Corte Cost., sent. 26 marzo 1993, n. 115; Corte Cost., sent. 31 marzo 1994, n. 117; Corte Cost., sent. 13 luglio 2007, n. 284; Corte Cost., ord. 17 dicembre 2008, 415; Corte Cost., sent. 30 aprile 2009, n. 125.

⁴⁵ Per una prospettiva storica sulla tematica si segnalano M. CAPOCCI, *L'industria farmaceutica*, in *Il contributo italiano alla storia del Pensiero: Tecnica*, 2013, *Enc. Treccani*, on line all'indirizzo web [http://www.treccani.it/enciclopedia/l-industria-farmaceutica_\(Il_Contributo_italiano_alla_storia_del_Pensiero:_Tecnica\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/l-industria-farmaceutica_(Il_Contributo_italiano_alla_storia_del_Pensiero:_Tecnica)/); L. CAPRINO, *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma, 2011, reperibile on line all'indirizzo web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/un'opera-promossa-dallaifa-laffascinante-storia-delfarmaco>; A. SOLDI, *Origini ed evoluzione della legislazione farmaceutica in Italia*, Milano, 1976.

⁴⁶ A. SOLDI, *op. cit.*, p. 40.

In Italia l'accezione “*bottega dei medicinali*” del vocabolo “*farmacia*” entra nel linguaggio corrente solo a partire dal XIX secolo ed in questo momento, appunto, la bottega diviene la *sede* dell'attività di preparazione dei prodotti curativi.

Le problematiche maggiori, per la produzione farmaceutica nell'Italia del XVIII secolo, consistono nella sostanziale impossibilità di mantenere e replicare su larga scala medicinali con standard di qualità uniformi, essendo la preparazione del medicinale affidata alle competenze del singolo speziale e alla variabilità dei diversi procedimenti di estrazione delle sostanze organiche seguiti nei vari contesti delle botteghe artigianali⁴⁷.

Esse permangono sostanzialmente immutate fino a tutta la prima metà dell'800, per evolvere con lo svilupparsi dei procedimenti di sintesi chimica e con l'ottenimento delle molecole terapeutiche.

A rallentare l'instaurazione di una effettiva industria farmaceutica in Italia hanno concorso sia la frammentazione politico-territoriale e normativa delle singole realtà, che avrebbero reso economicamente non vantaggioso un eventuale tentativo di espansione industriale nei diversi contesti regionali, così come la scarsa urbanizzazione⁴⁸.

Tale ultimo fenomeno è stato, invece, determinante per la dinamica del “modello latino” di sviluppo dell'industria farmaceutica, dalla bottega all'azienda⁴⁹.

Sulla spinta del successo commerciale di certe specialità medicinali, per l'epoca innovative ed appetibili per il pubblico dei consumatori, alcuni produttori del nord Italia riescono a svilupparsi in vere e proprie imprese come la Schiapparelli di Torino, fondata nel 1824, la Carlo Erba e la Zambelletti, entrambe milanesi, stabilite rispettivamente nel 1837 e 1866⁵⁰.

La preparazione di medicinali, quindi, si evolve in industria a partire dalla metà degli anni venti del XIX secolo, per poi godere di una notevole accelerazione dalla fine

⁴⁷ M. CAPOCCI, *op. cit.*

⁴⁸ M. CAPOCCI, *op. cit.*

⁴⁹ cfr. V. A. SIRONI, *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia dall'Unità al Mercato unico europeo (1861-1992)*, Roma-Bari, 1992, così richiamato da M. CAPOCCI, *op. cit.*, ove si evidenzia le peculiarità a differenza tra i due modelli “*latino*” e “*germanico*” di sviluppo dell'industria chimico-farmaceutica. In particolare, il primo trova il fondamento della propria evoluzione nello sviluppo, anche commerciale, dell'attività professionale del singolo *farmacista*, mentre il secondo nell'approfondimento, anche accademico, delle competenze tecnologiche ed ingegneristiche.

⁵⁰ M. CAPOCCI, *op. cit.*,

dell'800 fino ai primi tre decenni del secolo scorso grazie, anzitutto, alla nuova metodologia di sintesi chimica delle molecole terapeutiche, seguita dalle imprese maggiori, che assicurava un'elevata qualità del medicinale, standardizzata per l'intera produzione.

Inoltre, un diverso fattore di sviluppo del mercato della fine della seconda metà dell'800 viene individuato nell'introduzione, a livello europeo, di nuovi macchinari per la creazione di pillole, così come l'utilizzo di nuove tecniche di promozione e marketing⁵¹.

Sempre secondo questa linea di sviluppo, un'innovativa iniziativa delle imprese farmaceutiche sopra indicate, insieme qualificante e promozionale, è stata senz'altro quella delle pubblicazioni, sia tecnico-scientifiche che divulgative, per la presentazione dei medicinali⁵².

Pur di dimensioni modeste rispetto alle concorrenti tedesche e svizzere, l'industria chimico-farmaceutica italiana del primo decennio del '900 aveva comunque promosso l'innovazione e lo sviluppo delle connessioni internazionali del Regno sia sotto il profilo dei canali economici che quelli della ricerca scientifica.

Nell'Italia dell'epoca, infatti, cominciarono ad essere presenti anche venditori autorizzati dei prodotti medicinali delle imprese estere che talvolta, invece, preferivano appoggiarsi sulle reti esistenti sfruttando i canali di distribuzione delle imprese nazionali, già radicate nel territorio⁵³.

Tali collegamenti e dinamiche di liberalizzazione economica internazionale vennero progressivamente ad erodersi durante la fase del periodo fascista caratterizzata da un marcato svantaggio della piccola-media impresa nazionale rispetto ai poli industriali stranieri e poi, soprattutto, dalle politiche autarchiche promosse dal regime⁵⁴.

Queste, per vero, ebbero l'effetto di promuovere l'industria locale a detrimento di quella estera senza, tuttavia, che ciò provocasse uno sviluppo qualitativo considerevole.

Sia le sanzioni internazionali dovute alle campagne militari in Africa che il mancato afflusso di capitali stranieri conseguenti all'autarchia, invece, provocarono

⁵¹ M. CAPOCCI, *op. cit.*

⁵² M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁵³ M. CAPOCCI, *op. cit.*

⁵⁴ M. CAPOCCI, *op. cit.*

progressivamente una stagnazione delle dinamiche produttive, peraltro dovuta anche all'incapacità di sviluppi significativi nell'ambito della ricerca⁵⁵.

Iniziative notevoli dell'epoca, peraltro, devono individuarsi anzitutto nella costituzione di Farmitalia, originata dalla fusione della Montecatini con la Schiapparelli, che nel 1935, con l'assistenza tecnica ed i capitali stranieri dell'industria francese Rhône-Poulenc, stabilì il primo polo farmaceutico multinazionale⁵⁶.

In secondo luogo, sempre grazie ai capitali stranieri, ed in particolare quelli americani della Rockefeller foundation⁵⁷, nel 1934 venne creato l'Istituto di sanità pubblica (ISP)⁵⁸, che poi, dal 1941, diventava l'Istituto superiore di sanità (ISS).

Con la sua costituzione venivano ad esso attribuiti compiti di controllo, non solo delle imprese, ma anche della produzione di medicinali, che era già assoggettata ad autorizzazione⁵⁹.

Una spinta notevole all'industria farmaceutica italiana la diede in particolare l'introduzione della penicillina già dal 1944 da parte delle Forze Alleate.

Infatti, negli USA ne era stata intrapresa la produzione industriale su larga scala già prima dell'inizio della guerra⁶⁰.

In tali frangenti post-bellici, inoltre, veniva donato all'Istituto superiore di sanità dal UNRRA - *United Nations Relief and Rehabilitation Administration* - un progetto d'impianto di produzione intensiva la cui attività, tuttavia, veniva instaurata solo nel 1952, secondo un progetto d'impianto modificato, più moderno, e conforme alle innovazioni fornite dalla ricerca nel frattempo sviluppata negli Stati Uniti.

A partire dagli anni cinquanta, l'industria farmaceutica italiana, che era finalmente uscita dalle logiche autarchiche ed era rientrata nel panorama del mercato e della

⁵⁵ M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁵⁶ F. AMATORI, B. BEZZA (a cura di), *Montecatini 1888-1966: capitoli di storia di una grande impresa*, Bologna, 1990, opera riportata da M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁵⁷ D. GIANFRANCO, S. ENRICA, *Dalla lotta alla malaria alla nascita dell'Istituto di Sanità Pubblica. Il ruolo della Rockefeller Foundation in Italia: 1922-1934*, Bari, 2004.

⁵⁸ Cfr. il R. D. 27 luglio 1934, n. 1265 recante *Approvazione del testo unico delle leggi sanitarie*, in G. U. 9 agosto 1934, n. 186 che definiva status e funzioni del nuovo Istituto e che entrava in vigore l'11 gennaio 1934.

⁵⁹ In origine di competenza del Ministero dell'Interno, cfr. M. CAPOCCI, *op. cit.* e, in particolare, il R. D., 7 agosto 1925, n. 1732, G.U. 16 ott. 1925, n. 241, convertito in Legge 9 gennaio 1927, n. 58, contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali ed il R. D., 3 marzo 1927 n. 478, G.U., 14 aprile 1927, n. 87, recante *Approvazione del regolamento contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali*.

⁶⁰ M. CAPOCCI, *op. cit.*

innovazione internazionale, evidenziava una rinnovata capacità commerciale.

Essa, che avrebbe dovuto fare i conti con la concorrenza di imprese estere presenti sul territorio ed importatrici di penicillina, veniva specialmente sostenuta dalle politiche protezionistiche della prima Repubblica, attuate nella primissima fase di avvio del settore.

In particolare, in questo momento, venivano fondati nuovi stabilimenti delle principali imprese italiane di allora quali la Palma Squibb, che ad esempio apriva un proprio impianto a Roma sulla via Salaria, la Farmitalia e la Lepetit.

L'industria e la ricerca farmaceutica italiana si stavano per affacciare su una nuova epoca produttiva in cui, grazie alla consapevolezza maturata sulla centralità dell'innovazione, potevano cominciare ad aprirsi alle dinamiche del mercato internazionale⁶¹.

Ad ogni modo un fattore che, in particolare, concorse al mancato sviluppo dell'industria farmaceutica italiana in modo analogo alle concorrenti estere era, con ogni probabilità, la problematica assai dibattuta dell'assenza protratta di una compiuta tutela brevettuale per i prodotti farmaceutici, che perdurava fin dalla legislazione del Regno di Sardegna del 1855⁶².

Il dettato di tale disposizione veniva in origine interpretato, diversamente che nel contesto francese, in modo da escludere la brevettabilità non solo dei prodotti ma anche dei procedimenti da seguire per crearli.

Tale circostanza, oltre che costituire un fattore di rallentamento anche per la ricerca, stava alla base dello storico orientamento dell'industria farmaceutica italiana verso la ricerca chimica, piuttosto che quella farmaceutica vera e propria.

Infatti, impedendo la brevettabilità del medicinale e del procedimento veniva riconosciuta la possibilità di ricreare nel territorio italiano qualsiasi tipo di farmaco prodotto all'estero, specie quelli come la chinina e lo jodoformio che venivano già intensamente utilizzati, rispettivamente come antimalarico e antisettico chirurgico⁶³.

La questione è andata ad acuirsi con l'introduzione dell'art. 14 del R.D. 29 giugno

⁶¹ M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁶² Cfr. la Legge piemontese del 12 marzo 1855, poi estesa al Regno d'Italia col R.D. 30 ottobre 1859, n. 3731, che all'art. 6 stabiliva che «Non possono costituire argomento di privativa [...] i medicamenti di qualunque specie» in A. SOLDI, *op. cit.*, p. 212 e M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁶³ A. SOLDI, *op. cit.*, p. 212.

1939, n. 1127⁶⁴, che infirmava radicalmente l'accettazione, che nel frattempo si era maturata, alla brevettabilità dei procedimenti⁶⁵.

La disposizione in esame aveva creato in Italia una situazione anomala in cui l'industria farmaceutica, non tutelata nella propria attività di ricerca ed innovazione, era costretta a ricercare protezione giuridica per le proprie innovazioni oltre confine, concentrando nel territorio nazionale la produzione di specialità similari di medicinali sviluppati da concorrenti estere.

Tale questione è andata progressivamente a sfumare prima con l'introduzione del "Brevetto Comunitario" per gli Stati aderenti alla CEE e con la ratifica da parte dell'Italia della "Convenzione di Brevetto europeo" nell'ottobre 1973 e, successivamente, con la rimozione del divieto alla brevettabilità da parte della sentenza della Corte costituzionale n. 20 del 20 marzo 1978⁶⁶.

Alla data odierna, il traffico dei prodotti farmaceutici in Italia costituisce un mercato in espansione⁶⁷ dal valore annuo di 18.6 miliardi di euro, con una crescita di periodo (2009-2013) per settore dello 0.1%, in cui le imprese italiane, come la Menarini Group e la Chiesi Farmaceutici Spa, concorrono con le principali imprese straniere presenti nel territorio nazionale, come la Pfizer Inc e la GlaxoSmithKline Plc, occupando le prime posizioni di mercato⁶⁸.

2.2 Elementi della normativa storica del mercato farmaceutico italiano.

Le antiche iniziative normative di cui si abbia notizia, intraprese dalle autorità costituite e dalle organizzazioni corporative risalenti all'epoca medioevale, oltre che essere motivate da evidenti ragioni sanitarie e d'igiene, sono state promosse dal pericolo della collusione tra specialisti e medici a danni dei pazienti⁶⁹.

⁶⁴ Cfr. il suo art. 14 che al primo comma così recitava: "Non possono costituire oggetto di brevetto i medicinali di qualsiasi genere, né i processi per la loro produzione."

⁶⁵ Cfr. l'art. 16 del R.D. 13 settembre 1934, n. 1602 che lo avrebbe consentito previa l'emanazione del relativo regolamento attuativo, in realtà mai emesso.

⁶⁶ Oggi la disciplina italiana riguardante i brevetti farmaceutici si rinviene nel D.Lgs. 10 febbraio 2005, n. 30 recante il Codice della proprietà industriale.

⁶⁷ Con una crescita di periodo (2013-2018) per settore dello 1,6%.

⁶⁸ Dati reperiti da MarketLine Industry Profile, *Pharmaceutical in Italy*, 2014, reperibili online all'indirizzo web www.marketline.com.

⁶⁹ cfr. l'articolo n. 137 degli Statuti di Arles, 1162 - 102: "... et quod speciatores non faciant societatem cum medicis nec teneant suos denarios ut inde recipiant aliquam partem", così riportato da A. SOLDI, *op. cit.*, p. 39.

Infatti, proprio il rischio insito nella delicata attività dello speziale, preposto anche alla custodia e manipolazione di veleni, hanno consigliato ai vari poteri politici e religiosi succedutisi nei secoli di istituire farmacie ai loro esclusivi servigi per svilupparne le attività secondo tradizioni e metodologie gelosamente conservate e tramandate di generazione in generazione⁷⁰.

L'attività dello speziale, nell'epoca medioevale, o veniva svolta nei palazzi di una qualche istituzione di governo, ovvero era esterna ad essi ma comunque collegata alla corrispondente organizzazione corporativa, che ne istruiva gli allievi, ne controllava la correttezza dell'esercizio e la probità degli affiliati⁷¹.

In questo ultimo caso acquistava particolare rilievo la *sede* dell'attività.

La bottega, infatti, costituiva l'elemento di riferimento principale della normativa storica, la quale ha avuto come scopo primario, appunto, quello di ubicarvi necessariamente lo svolgimento dell'attività produttiva e commerciale, nonché di moralizzare quest'ultima attraverso l'imposizione di obblighi di etica deontologica⁷².

Durante la prima metà dell'800, la professione del farmacista, e quindi la diffusione commerciale dei prodotti medicinali, veniva disciplinata secondo criteri che si riscontrano omogenei in quasi tutta l'area italiana.

In particolare, tra gli elementi caratteristici che accomunavano la normativa vigente all'epoca preunitaria nei diversi Regni d'Italia (di Piemonte, di Liguria, di Sardegna, di Sicilia, lo Stato Pontificio, i Ducati di Parma, di Modena e l'ex Granducato di Toscana, così come il Lombardo-Veneto) possono evidenziarsi il vincolo della presenza di un farmacista in possesso di valido diploma per l'esercizio della farmacia; la determinazione degli esercizi di farmacia in relazione alla popolazione, alla piazza ed alla preesistenza di altri esercizi contigui; l'esercizio della farmacia previa attribuzione per concorso e corresponsione della relativa tassa; l'assoggettamento dell'esercizio della farmacia ad uno delle due diverse tipologie di concessione: di proprietà vera e propria, previo versamento del prezzo e con

⁷⁰ A. SOLDI, *op. cit.*, p. 39.

⁷¹ cfr. gli Statuti delle corporazioni fiorentine del 1300 (*"Ars medicorum et spetiariorum"* circa 1450) ove è riportato, al capo LXXXX del testo in volgare, il giuramento che i nuovi studenti erano tenuti prestare per poter essere ammessi all'apprendimento dell'arte di speziale: *"Io che vengo a quest'arte e compagnia giuro alle sancte di Dio evangelia di fare l'arte mia bene et lealmente et dirictamente e di ubidire ai consoli presenti e che saranno e a' loro comandamenti leciti et honesti"* così riportato in A. SOLDI, *op. cit.*, p. 40.

⁷² A. SOLDI, *op. cit.*, p. 33 e ss.

possibilità di trasmissione ereditaria, ovvero vitalizia e personale; infine, l'obbligo di pronta notifica all'autorità della chiusura, dello spostamento o della cessione dell'esercizio⁷³.

L'esigenza di porre rimedio all'assenza di una farmacopea comune alle diverse aree italiane⁷⁴, che costituì un notevole freno allo sviluppo dell'industria chimico-farmaceutica italiana dell'epoca, ha portato alla emanazione, nel 1892, della prima edizione della *Farmacopea Ufficiale*, proprio per distinguerla da tutte le altre, emessa in forza della “*Legge per la Tutela dell'Igiene e della Sanità Pubblica*” del 22 dicembre 1888, n. 5849, la c.d. Legge Crispi-Pagliani.

Quest'ultima, al suo articolo 28, imponeva al farmacista di tenere copia nel proprio negozio della vigente *Farmacopea Ufficiale* che, in tal modo, acquisiva la forza legale di ‘*codice farmaceutico dello Stato*’, proprio per distinguerlo dalle altre plurime farmacopee esistenti ed utilizzate, ma non ufficiali⁷⁵.

Tale legge, peraltro, deve collocarsi in quella serie di sforzi dell'epoca (che vide peraltro lo Stato stesso tra i principali acquirenti e dispensatori di chinino per la lotta alla malaria) tesi a contrastare le diffuse carenti condizioni igieniche in cui versavano le popolazioni nei territori del Regno, estendendo anche alle classi più povere una copertura farmaceutica minima⁷⁶.

Già con la seconda edizione della *Farmacopea Ufficiale* nel 1902, a testimonianza della ormai avvenuta industrializzazione di parte della produzione di base delle materie chimiche utilizzate nelle farmacie, veniva disposta l'eliminazione della

⁷³ A. SOLDI, *op. cit.*, p. 43.

⁷⁴ cfr. A. SOLDI, *op. cit.*, p. 24; ma anche A. CAMPANA, *Farmacopea ferrarese*, Padova 1825, p. V [un professore (1753-1832) di chimica farmaceutica all'Università di Ferrara] secondo il quale: “*Nell'abbondanza di Farmacopee antiche e recenti, questa Provincia mancava di una, che servisse di norma comune agli Speciali, e ai Medici. Libero ognuno di essi di servirsi di qualunque più gli piaceva, ne veniva per conseguenza che la stessa preparazione fosse fatta con metodi diversi; il che non solo recava grande incertezza nell'arte, ma pericolo eziandio*” così citato da M. CAPOCCI, *op. cit.*; per una bibliografia storica sulla codificazione dei farmaci cfr. anche M. BETTOLO, *Codificazione dei farmaci e farmacopee in Italia*, in *Rassegna amministrativa della sanità*, n. 10 -12, 1965; M. BETTOLO, *La farmacopea, ieri, oggi, domani*, in *Farmaco*, 21.3, 1966.

⁷⁵ A. SOLDI, *op. cit.*, p. 24. A tale varietà di farmacopee esistenti ed utilizzate, ma non ufficiali, sembra riferirsi l'art. 26 dell'Allegato C della Legge di unificazione n. 2248 del 1865 il quale, tra le competenze del Consiglio superiore di sanità, gli attribuiva anche quella di rivedere ogni dieci anni la farmacopea esistente.

⁷⁶ cfr. i documenti in L. TORELLI, *Carta della malaria dell'Italia illustrata da Luigi Torelli*, Firenze, 1882; Direzione generale della statistica, *Risultati dell'inchiesta sulle condizioni igieniche e sanitarie nei Comuni del Regno*, Roma, 1886; nonché cfr. la Legge Celli del 23 dicembre 1900, n. 505, che autorizzava il Ministero delle Finanze ad acquistare direttamente dai produttori la materia prima per preparare il chinino e a venderlo al pubblico attraverso le farmacie e le tabaccherie.

descrizione dei “*metodi di preparazione dei composti chimici definiti, considerando che essi non sono preparati da nessun farmacista nel proprio laboratorio, ma sono direttamente ritirati dalle fabbriche*”⁷⁷.

La funzione giuridica⁷⁸ della *Farmacopea Ufficiale*, che alla data odierna è giunta ormai alla sua XII edizione⁷⁹, oltre che dall’art. 28 della L. 5849/1888, deve trarsi, in particolare, dagli artt. 123⁸⁰ e 124⁸¹ del Testo Unico delle Leggi Sanitarie del 1934 (T.U.L.S. - R.D. 27 luglio 1934, n. 1265), tutt’ora parzialmente in vigore, con modificazioni.

Tali articoli, nello specifico, dispongono, da un lato, che la farmacia deve essere

⁷⁷ *Farmacopea Ufficiale del Regno d’Italia*, 1902, p. IX, evidenziato in M. CAPOCCI, *op. cit.*,

⁷⁸ cfr. tra i diversi, G. LANDI, *Farmacia*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1967, p. 861 e ss.; N. PAPALDO, *Medicinali*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1967, p. 64 e ss.

⁷⁹ In particolare pare opportuno evidenziare il passaggio tra la VI e la VII edizione con la quale quello che “*era sostanzialmente un codice del farmacista ed un repertorio di qualificazioni per il produttore, divenne una farmacopea nel senso moderno del termine*” così A. SOLDI, *op. cit.*, p. 25; “*L’oggetto della Farmacopea (moderna) è quello di scegliere, fra le molteplici sostanze che posseggono azione terapeutica, quelle la cui utilità è pienamente stabilita e meglio interpretata*” così Spalding, presidente della prima Commissione per la Farmacopea Statunitense nel 1817 riportato in A. SOLDI, *op. cit.*, p. 27. Secondo la definizione data dalla Organizzazione mondiale della sanità (Oms) nel 1952, la farmacopea è “*la norma farmaceutica obbligatoria destinata ad assicurare, in una data entità politica, l’uniformità dell’origine, della qualità, della composizione e della concentrazione dei medicinali.*” così in *Farmacopea Ufficiale VIII - aspetti normativi* (Ordine dei farmacisti della provincia di Roma), Roma 1974, preparato con la collaborazione della Cattedra di Tecnica e Legislazione Farmaceutica dell’Università degli Studi di Roma e dell’Ufficio del medico provinciale di Roma, in N. PAPALDO, *op. cit.*, p. 67.

⁸⁰ Testo risultante per effetto dell’art. 32, L. 24 novembre 1981, n. 689 e art. 3, comma 1, L. 12 luglio 1961, n. 603 e successivamente dagli artt. 113 e 114, L. 24 novembre 1981, n. 689:

“*Art. 123 Il titolare della farmacia deve curare:*

a) che la farmacia sia provvista delle sostanze medicinali prescritte come obbligatorie nella farmacopea ufficiale;

b) che in essa si conservino e siano ostensibili al pubblico un esemplare di detta farmacopea e uno della tariffa ufficiale dei medicinali;

c) che sia conservata copia di tutte le ricette e, qualora si tratti di veleni somministrati dietro ordinazione di medico chirurgo o veterinario, siano conservate le ricette originali, prendendo nota del nome delle persone alle quali furono consegnate e dandone copia all’acquirente che la domandi.

Il contravventore è punito con la sanzione amministrativa da lire 20.000 a lire 400.000.

Il titolare deve inoltre curare che i medicinali, dei quali la farmacia è provvista, non siano ne’ guasti ne’ imperfetti. In caso di trasgressione a tale obbligo si applicano le pene stabilite dall’art. 443 del Codice penale. Nei casi preveduti nel presente articolo, il prefetto, indipendentemente dal procedimento penale, può ordinare la sospensione dall’esercizio della farmacia da cinque giorni ad un mese e, in caso di recidiva, può pronunciare la decadenza dell’autorizzazione ai termini dell’art. 113, lettera e).”

⁸¹ Testo risultante dalle modificazioni introdotte dalla L. 7 novembre 1942, n. 1528:

“*Art. 124.: Il Ministero dell’interno ogni cinque anni rivede e pubblica la farmacopea ufficiale. A questa sono allegati:*

a) l’elenco dei prodotti che il farmacista non può vendere se non in seguito a presentazione di ricetta medica, anche quando detti prodotti fanno parte di medicinali composti o di specialità medicinali;

b) l’elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica rinnovata volta per volta, e da trattarsi dal farmacista, anche quando detti prodotti fanno parte di medicinali composti o di specialità medicinali.”

provvista delle sostanze medicinali definite obbligatorie dalla *Farmacopea Ufficiale*, e che un esemplare di quest'ultima deve essere conservato ed essere ostensibile al pubblico.

Dall'altro lato, l'art. 124 del T.U.L.S. impone al Ministero della Sanità di rivedere e pubblicare ogni cinque anni la *Farmacopea Ufficiale* aggiornata assieme ai suoi allegati. Tale termine, tuttavia, non è mai stato osservato.

Ad ogni modo, il “*codice farmaceutico*”⁸² della *Farmacopea Ufficiale* costituisce un vero e proprio corpo di norme giuridiche e tecniche a contenuto precettivo, essendo esse imperative, astratte ed efficaci erga omnes, non solo nei confronti di coloro che istituzionalmente o professionalmente devono osservarle.

Pare opportuno evidenziare, infatti, che anche qualora consistano in componenti di carattere strettamente tecnico, esse hanno i caratteri propri delle norme giuridiche cogenti, sicché vincolano le condotte di coloro che sono tenuti a uniformarvisi⁸³.

Si evidenzia, altresì, che a decorrere dall'VIII edizione della *Farmacopea Ufficiale*, all'indomani della ratifica della Convenzione relativa alla elaborazione di una farmacopea europea (Strasburgo 22 luglio 1964), con la Legge 22 ottobre 1973, n. 752, è aumentata sempre più l'importanza dell'influenza europea nella redazione di tale documento⁸⁴, che di fatto, da tale edizione, ricalca gli elementi costitutivi dell'omologo documento sovranazionale.

Riveste particolare importanza per lo sviluppo del presente studio il fatto che il T.U.L.S. del 1934 disponeva, all'art. 162, la necessità di una previa registrazione dei prodotti farmaceutici per la loro immissione in commercio⁸⁵.

⁸² N. PAPALDO, *op. cit.*, p. 67.

⁸³ N. PAPALDO, *op. cit.*, p. 68.

⁸⁴ N. PAPALDO, *op. cit.*, p. 65; sembra rilevante evidenziare, inoltre, che con l'VIII edizione della *Farmacopea Ufficiale italiana* venivano introdotte per la prima volta anche le “*Norme per la buona fabbricazione ed il controllo di qualità dei medicamenti*”.

⁸⁵ “*Art. 162:*

Nessuna specialità medicinale può essere messa in commercio senza registrazione da parte del ministero dell'interno. la registrazione può essere concessa anche per determinate serie e categorie di specialità.

Prima di concedere la registrazione, il ministero ha facoltà di sottoporre la specialità a un esame diretto ad accertare:

a) se abbia una composizione qualitativa e quantitativa corrispondente a quella denunciata;
b) se i prodotti che la compongono abbiano i necessari requisiti di purezza;
c) se le eventuali indicazioni terapeutiche corrispondano alla reale composizione del prodotto.
Lo stato non assume, per il fatto della registrazione, alcuna responsabilità.”

In realtà l'obbligo della previa autorizzazione alla produzione e registrazione dei medicinali è da ricondursi già alla disciplina ricavabile dal R. D., 7 agosto 1925, n. 1732, G.U. 16 ott. 1925, nr. 241,

In conformità al sistema del Testo Unico del 1934, le forme di controllo e vigilanza sui medicinali⁸⁶ delle specialità medicinali⁸⁷ si sviluppavano principalmente secondo i regimi autorizzativi della loro produzione e registrazione sotto la sovrintendenza del Ministero dell'interno e, successivamente, del Ministero della sanità (istituito con L. 13 marzo 1958, n. 296) (art. 161 T.U.L.S.).

In particolare, come disposto nel già citato art. 162 T.U.L.S., ogni specialità medicinale doveva essere registrata presso il Ministero della sanità che, prima di ammetterla, era investito della facoltà di sottoporre ad esame diretto le specialità al fine di riscontrarne la rispondenza alle caratteristiche qualitative e quantitative denunciate con l'istanza, così come la sussistenza dei requisiti di purezza, nonché la corrispondenza delle indicazioni terapeutiche con le composizioni del prodotto⁸⁸.

Ogni domanda tesa ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali doveva contenere oltre il nome, cognome e indirizzo del

convertito in Legge 9 gennaio 1927, n. 58 e dal R. D., 3 marzo 1927 n. 478, G.U., 14 aprile 1927, n. 87, nonché dal Regolamento attuativo introdotto dal R.D. 3 marzo 1927, n. 478, e ss. mm. ii., recante l'*Approvazione del regolamento contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali*, richiamato in più occasioni anche dal T.U.L.S.

⁸⁶ Per la definizione storica del termine "*medicamento*" si richiama quella fornita dall'ottava edizione della *Farmacopea Ufficiale Italiana* che lo definiva come "ogni sostanza o composizione: a) presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali; b) da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale"; cfr. altresì le definizioni del *Dizionario enciclopedico italiano*, Roma, VII, 1957, p. 554; *Enciclopedia medica italiana*, IV, Firenze, 1952, p. 740 richiamate in N. PAPALDO, *op. cit.*, p. 65.

⁸⁷ Per la definizione storica del termine "*specialità medicinali*" si richiama quella fornita dal Regolamento introdotto dal R.D. 3 marzo 1927, n. 478, e ss. mm. ii., sopra citato (attuativo del regio decreto-legge 7 agosto 1925, n. 1732, convertito in legge con la legge 9 gennaio 1927, n. 58, contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali, poi trasfuso agli artt. 161-169, 174-179, 180 e 182 del R.D. n. 1265 del 1934 T.U. delle leggi sanitarie), secondo il dettato del quale, all'art. 9, "*si considerano specialità medicinali:*

1 qualsiasi prodotto terapeutico, semplice o composto, preparato a dose o forma di medicamento, secondo una formula prestabilita, contenuto in recipienti od involucri determinati pronti per la vendita e chiusi in modo che non sia possibile apportare al prodotto qualsiasi modificazione;

2 le preparazioni dietetiche, i prodotti per la cosmetica e quelli così detti igienici ed altri qualora siano ad essi, in qualunque modo, attribuiti effetti terapeutici;

3 i prodotti con indicazione terapeutica che, pur non essendo preparati a dose o forma di medicamento, siano messi in commercio con nome speciale costituente marchio di fabbrica."

Inoltre, al successivo art. 10 è disposto altresì che: "*I prodotti terapeutici, semplici o composti, preparati dal farmacista a dose o forma di medicamento nella propria farmacia per la vendita diretta al pubblico nella farmacia stessa, non sono specialità medicinali agli effetti del regio decreto-legge 7 agosto 1925, n. 1732, ma vengono considerati come specialità qualora siano confezionati come al n. 1 del precedente art. 9, o sia ad essi assegnato un nome speciale che costituisca marchio di fabbrica, ovvero di essi venga fatta pubblicità in qualsiasi modo e sotto qualsiasi forma."*

⁸⁸ Per una relazione storica della Commissione di Studio nominata dal Consiglio superiore di Sanità sulla sperimentazione clinica si rinvia al supplemento della rivista *Prospettive sociali e sanitarie*, 1973, n. 11.

produttore richiedente anche il nome di vendita della specialità; l'indicazione qualitativa e quantitativa dei componenti la specialità, denominati secondo la pratica medica, la forma della preparazione, l'uso al quale era destinata, e la dose di somministrazione; le proprietà caratteristiche della specialità che ne giustificavano l'azione medicamentosa; il periodo massimo di conservazione per le specialità che avrebbero potuto alterarsi; il metodo analitico per il controllo qualitativo e quantitativo almeno dei principali componenti; l'indicazione dell'officina di produzione; il prezzo fisso di vendita al pubblico e quello al farmacista⁸⁹.

Tale registrazione era negata, in particolare, nel caso in cui le specialità medicinali presentassero *effetti contrari, in qualsiasi modo, alla morale e al buon costume*"(art. 163 T.U.L.S.)⁹⁰.

Essa era inoltre soggetta a revoca⁹¹, così come dovevano ottenere una nuova registrazione quelle specialità medicinali autorizzate che fossero state successivamente variate nella loro composizione.

Anche per le specialità prodotte all'estero ed importate in Italia, valevano le

⁸⁹ Cfr. art. 13 Regolamento R.D. 3 marzo 1927, n. 478, ss. mm. ii.

⁹⁰ Art. 163 per il quale: "*Non possono in nessun caso essere registrate specialità che vantino: a) proprietà ed effetti contrari, in qualsiasi modo, alla morale e al buon costume; b) virtù terapeutiche speciali per quelle infermità che sono determinate dal regolamento*" ma anche, già, l'art. 17 del citato R.D. 3 marzo 1927, n. 478, secondo il quale:

"La registrazione agli effetti dell'art. 2 del R.D.L. 7 agosto 1925, n. 1932, è negata:

1 quando la specialità, per la composizione qualitativa o quantitativa, possa ritenersi non corrispondente al valore terapeutico denunciato nella domanda;

2 quando l'etichetta e gli stampati per la pubblicità contengano dichiarazioni dirette ad attribuire alla specialità effetti terapeutici che non possiede;

3 quando la specialità abbia o siano ad essa attribuite proprietà anticoncezionali o intese a turbare il corso fisiologico della gestazione, o a recare, in qualsiasi modo, offesa alla morale e al buon costume;

4 quando alla specialità siano attribuite virtù terapeutiche di sicuro effetto contro il cancro, il lupus, la tisi polmonare e quelle altre malattie che verranno determinate con decreto del Ministro per l'interno, sentito il Consiglio superiore di sanità".

⁹¹ cfr. il Regolamento R.D. 3 marzo 1927, n. 478, e ss. mm. ii., secondo il quale

"Articolo 27: L'autorizzazione concessa a norma dell'art. 2 del R.D.L. 7 agosto 1925, numero 1732, è revocata:

1 quando risulti che la specialità medicinale non corrisponde alla composizione dichiarata o alle condizioni in base alle quali fu autorizzata;

2 quando la specialità sia dimostrata, dall'uso, nociva;

3 in caso di contravvenzione all'art. 20;

4 in caso di mancato pagamento della tassa annua di cui alla tabella A, annessa al R.D.L. 7 agosto 1925, n. 1732.

La revoca può aver luogo anche soltanto per determinate serie e categorie della specialità.

Il decreto di revoca della registrazione viene notificato all'interessato, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del Regno e nel Bollettino ufficiale del Ministero dell'interno, e comunicato alle Prefetture del Regno per le conseguenti partecipazioni agli ordini sanitari delle rispettive circoscrizioni."

medesime disposizioni vigenti per quelle italiane, fatte salve le discipline rinvenibili nelle specifiche convenzioni internazionali in materia⁹².

Nel sistema delineato dal T.U.L.S., dai relativi regolamenti accessori e, successivamente, anche dalla L. 7 agosto 1973, n. 519 la vigilanza sulla produzione dei medicinali veniva affidata all'Istituto superiore di sanità (ISS).

In particolare a tale ente erano attribuiti, tra gli altri, anche i compiti di svolgere attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica e di controllo, di accertamento ed elaborazione di norme tecniche concernenti i farmaci, gli alimenti ed i prodotti del settore igienico-sanitario, così come il compito di *provvedere all'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo*, e questo fino alla sua abrogazione ad opera dell'art. 5 del DLgs 30 giugno 1993, n. 267.

I successivi decreti ministeriali in data 28 luglio e 25 agosto del 1977 stabilivano in particolare le norme in base alle quali veniva svolta detta attività di accertamento e controllo di innocuità.

Esso aveva lo scopo di mettere in evidenza i limiti di tossicità e gli eventuali effetti dannosi o indesiderabili del farmaco nelle condizioni di impiego previste nell'uomo secondo le applicazioni terapeutiche previste, nonché le conseguenti proprietà farmacologiche e farmacocinetiche.

L'accertamento, secondo queste disposizioni, si svolgeva in due fasi: la prima aveva ad oggetto le prove cliniche preliminari o "*pilota*", mentre la seconda aveva un ambito operativo allargato.

* * *

Da questa succinta descrizione delle dinamiche storiche del mercato italiano e della relativa disciplina normativa che si è via via delineata nel corso dei decenni del secolo scorso è possibile formulare alcune brevissime considerazioni.

Anzitutto appare evidente come le prospettive storiche proprie della normativa e

⁹² Ad esempio, gli accordi italo - svizzeri stipulati in Roma il 20 giugno 1936, approvati in Italia col R.D.L. 9 luglio 1936, n. 1467, convertito in legge con L. 26 dicembre 1936, n. 2386; l'accordo italo-tedesco, reso esecutivo in Italia con L. 15 maggio 1939, n. 831; l'accordo italo-francese, stipulato in Roma il 25 aprile 1939, approvato con L. 13 luglio 1939, n. 1232; l'accordo italo-ungherese, stipulato a Cortina d'Ampezzo il 26 agosto 1939, approvato con L. 29 marzo 1940, n. 465; l'accordo fra l'Italia e i Paesi Bassi, stipulato in Roma il 30 ottobre 1939, approvato con L. 29 marzo 1940, n. 486; l'accordo italo-belga, concluso a Roma il 25 aprile 1940, approvato con L. 13 giugno 1952, n. 685; l'accordo italo-inglese concluso a Roma il 21 marzo 1940, approvato con L. 13 giugno 1952, n. 697.

dell'Amministrazione pubblica, del periodo compreso dalla metà dell'800 fino all'avvento del regime fascista, fossero caratterizzate in primo luogo da una preponderante attenzione e cura dell'interesse della salute pubblica.

In particolare la concezione di fondo della normativa dell'epoca appare nettamente orientata a considerare i due interessi della salute pubblica e dell'iniziativa economica radicalmente inconciliabili.

Questo, nello specifico, è sottolineato dal divieto normativo alla *privativa* dei medicinali e dei metodi per la loro preparazione⁹³.

Tale sfiducia del Pubblico nei confronti dell'iniziativa privata, originata anche dalle istanze accentratrici dell'Amministrazione del Regno d'Italia, è testimoniata altresì dall'intervento diretto dello Stato nella lotta alla malaria che colpiva durissimamente la popolazione dell'epoca e che ha fatto dello stesso Stato il principale produttore e fornitore di chinino a prezzo calmierato⁹⁴.

Questa prospettiva potrebbe trovare la propria ragione nella originaria problematica descritta della scarsa tecnicizzazione e standardizzazione della qualità della produzione farmaceutica e, conseguentemente, di un altrettanto difficile suo controllo e regolamentazione efficace a tutela dell'interesse alla salute pubblica.

Tuttavia, è un fatto che è stata, invece, proprio l'apertura alle dinamiche di liberalizzazione dei canali commerciali con l'estero, e quindi lo sviluppo dell'imprenditoria dei medicinali, alla fine dell'800 e fino all'inizio della prima guerra mondiale, a portare una prima spinta all'innovazione dell'industria farmaceutica di quegli anni.

Tant'è che, successivamente, con l'avvento del regime e con l'introduzione delle politiche autarchiche di chiusura al mercato estero, si è riscontrato un netto rallentamento dell'innovazione farmaceutica che non sarebbe stato poi recuperato se non grazie all'intervento descritto di capitali e *know-how* stranieri, e questo tanto durante il ventennio fascista che dopo la fine della guerra.

Tali dati storici suggeriscono che l'innovazione farmaceutica, e quindi anche la maggior efficienza delle pratiche terapeutiche, corre a fianco, e forse presuppone, lo

⁹³ Cfr. 43 e ss.

⁹⁴ Cfr. la Legge Celli del 23 dicembre 1900, n. 505, sopracitata e la Legge 2 novembre 1901, n. 460, in G.U., 14 novembre 1901, n. 270, nonché la Legge 21 febbraio 1907, n. 61, in G.U., 20 marzo 1907, n. 67 che rispettivamente stabilivano la distribuzione gratuita del chinino agli abitanti delle zone malariche e ai poveri; M. CAPOCCI, *op. cit.*,

sviluppo del mercato dei medicinali.

Questa constatazione è alla base anche delle logiche sopra menzionate di integrazione europea secondo il meccanismo dello *spill-over*.

Tuttavia, la problematica del governo integrato nel sistema europeo che ci si accinge a descrivere senz'altro rimane.

Essa costituisce attualmente l'oggetto principale degli sforzi dell'amministrazione di settore e consiste nell'equilibrio tra l'interesse alla tutela dell'iniziativa economica, giuridicamente effettuale soprattutto grazie alle normative sui brevetti e sulla proprietà intellettuale, e le istanze di tutela del diritto alla salute, individuale e pubblica.

2.3 Elementi storici del mercato farmaceutico britannico.

L'evoluzione storica dell'industria e del mercato inglese dei farmaci rappresenta un chiaro esempio di sviluppo per gradi di un settore economico affinatosi e resosi sempre più efficiente grazie alle dinamiche imposte soprattutto dalle logiche di mercato e dalla concorrenza⁹⁵.

Secondo una suddivisione storica delle diverse tipologie di imprese, presenti in Inghilterra, produttrici di farmaci nel periodo compreso tra il 1850 ed il 1939, devono registrarsi tre principali categorie di aziende⁹⁶.

Un primo gruppo di ditte va identificato con quegli operatori di settore, ancora di esigue prospettive, fondamentalmente legate alla tradizione delle arti degli speziali, concentrate nella produzione galenica o di estratti medicinali da vegetali, i cui

⁹⁵ Sull'argomento, in generale, V. QUIRKE, *Collaboration in the Pharmaceutical Industry*, New York, 2008; J. SLINN, *Research and Development in UK Pharmaceutical Industry from the Nineteenth Century to the '60*, in M. TEICH AND R. PORTER (a cura di), *Drugs and Narcotics in History*, Cambridge, 1966, p. 168 - 186; M. ROBSON, *The Pharmaceutical Industry in Britain and France*, London, 1993; T.A.B. CORLEY, *The British pharmaceutical industry since 1851*, in L. RICHMOND, et al., (a cura di), *The pharmaceutical industry: a guide to historical records*, 2003, Adlershot, p. 14-32.; C. J. THOMAS, *The pharmaceutical industry*, in D. BURN, (a cura di), *The structure of British industry*, Vol. II, Cambridge, 1958, p. 331 - 375; J. LIEBENAU, *The rise of the British pharmaceuticals industry*, in *British medical Journal*, 301, 1990, 724 e ss.; C. A. HILL, *The changing foundations of pharmaceutical manufacturing*, in *Pharmaceutical Journal*, 134, 1935, 533 e ss.; J. W. DAILEY, *Pharmaceutical industry*, in *Enciclopædia Britannica Online*, 2015, reperibile al sito web www.britannica.com/topic/pharmaceutical-industry.

⁹⁶ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 15.

prodotti raramente erano brevettati⁹⁷ ma che godevano in ogni caso di una discreta operatività di mercato per via del segreto in cui tenevano le loro ricette preparatorie. Tuttavia, queste imprese, già in quest'epoca, erano molto attente alla dimensione commerciale della loro attività ed, infatti, esse la promuovevano investendo in iniziative pubblicitarie gran parte dei loro incassi⁹⁸.

Tale mercato si sviluppava fino a raggiungere nel 1884 tra gli 800 ed i 1000 produttori di settore con una ampia offerta merceologica che comprendeva dai 4000 ai 5000 prodotti di questo tipo⁹⁹.

La seconda tipologia di impresa nel mercato dei medicinali dell'epoca era quella dei grossisti che acquistavano alle aste londinesi le materie prime, spesso importate, e producevano in proprio le pillole medicinali secondo il dettato della *British Pharmacopoeia*, già dal 1863.

Tra gli esponenti di questo tipo di impresa comparivano alcune di quelle imprese che negli anni a venire hanno saputo svilupparsi adattandosi agli eventi bellici e alle contingenze del mercato.

Infine, il terzo tipo di operatori del mercato farmaceutico era rappresentato, in particolare, dall'industria di stampo americano¹⁰⁰, ben finanziata ed orientata, principalmente, al contrario della concorrenza, ad investire nell'innovazione e nella ricerca, svolta nei propri laboratori, anche con la collaborazione di personale accademico¹⁰¹.

Questi imprenditori per primi introdussero nello scenario inglese le nuove tecniche di marketing rivolte sia al pubblico dei consumatori che a quello del personale medico professionalizzato¹⁰².

Tuttavia, i prodotti commercializzati nell'Inghilterra dell'epoca a più alto contenuto tecnologico venivano confezionati ed importati dalla Germania, in quel momento

⁹⁷ Ciononostante, nel 1851, il volume d'affari del mercato delle ditte del Regno Unito che offrivano prodotti farmaceutici registrati ammontava a circa £. 250.000,00 cfr. S. Chapman, *Jesse Boot of Boots the Chemists*, London, 1974, p. 203 e ss. richiamato in T.A.B. CORLEY, *op. cit.*,

⁹⁸ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 15.

⁹⁹ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 15.

¹⁰⁰ In particolare si fa riferimento alla ditta londinese Burroughs Wellcome fondata nel 1880 da due americani, S. Burroughs e H. Wellcome.

¹⁰¹ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 15 e ss.

¹⁰² T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 15 e ss.

principale produttore ed esportatore mondiale, davanti sia all'Inghilterra che agli Stati Uniti.

Tale successo era dovuto principalmente al modello tedesco di sviluppo dell'industria farmaceutica di quegli anni, strettamente collegata col mondo accademico delle innovazioni scientifiche.

Ad esempio, è proprio grazie allo sforzo della ricerca tedesca dei primissimi anni del 1900, ed in particolare dello scienziato P. Ehrlich (e del giapponese Sahachiro Hata), la scoperta delle proprietà curative della Arsfenamina contro la sifilide¹⁰³, poi commercializzata dalla tedesca Hoechst con il nome di *Salvarsan*¹⁰⁴.

Con lo scoppio della prima guerra mondiale vennero penalizzate gravemente soprattutto le esportazioni inglesi di prodotti chimici di base alla produzione farmaceutica e rimase impedito altresì l'arrivo di quei medicinali esteri maggiormente sviluppati, come il *Salvarsan*, che ormai erano diffusi e largamente impiegati sul territorio britannico¹⁰⁵.

Ciò, se da un lato costituì un fattore negativo per quella parte dell'industria farmaceutica che aveva concentrato i propri affari sull'esportazione, risultò invece assai propizio per altre imprese.

Esse, da un lato, vennero coinvolte maggiormente nella fornitura pubblica di medicinali e dall'altro vennero spinte all'innovazione e alla ricerca, anche coadiuvata dalla competenza del personale accademico, tesa a coprire le deficienze nelle forniture tedesche dei medicinali più avanzati.

Ci si riferisce, anzitutto, alla *Burroughs Wellcome* che offrì al governo la propria totale capacità produttiva e sviluppò sia alternative all'aspirina, all'urotropina e al *Salvarsan*, così come sieri e vaccini per l'esercito.

In secondo luogo alla Boots, la quale convertì marcatamente la propria attività d'impresa dalla distribuzione alla produzione di farmaci¹⁰⁶.

Nonostante queste dinamiche, l'industria farmaceutica inglese dell'immediato dopo guerra rimase caratterizzata da piccole-medio imprese¹⁰⁷ le quali, tuttavia, già dal

¹⁰³ J. W. DAILEY, *op. cit.*, paragrafo 'Early efforts in the development of anti-infective drugs'.

¹⁰⁴ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 19; J. SLINN, *op. cit.*, p. 175.

¹⁰⁵ Cfr. M. ROBSON, *The pharmaceutical industry in Britain and France 1919-39*, tesi di dottorato non pubblicata, University of London, 1989, riportata in T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, alla nota 9.

¹⁰⁶ J. SLINN, *op. cit.*, p. 175.

¹⁰⁷ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 19.

1918 erano riuscite a affrancarsi dalla dipendenza commerciale tedesca e a sviluppare prodotti farmaceutici innovativi.

Ciò fu possibile anche in virtù di certe politiche protettive delle imprese nazionali, suggerite dalle vicende belliche, come i controlli e dazi sulle importazioni che avevano ad oggetto soprattutto materie prime e prodotti chimici raffinati per la produzione industriale di farmaci di sintesi.

Questo comportò l'apertura sul suolo britannico di diverse succursali di aziende produttrici estere, principalmente svizzere ed americane, che volevano così evitare i dazi instaurati.

Alcune di esse aprirono contatti con le industrie francesi e con queste instaurano collaborazioni commerciali e di ricerca.

In particolare, nel 1934, dalla cooperazione tra la *May & Baker* e la francese *Poulenc* risultò la scoperta del primo medicinale sulfonamide per la cura di polmoniti batteriche.

Altre, come la Wellcome Foundation e la Allen & Hanburys, memori della lezione appresa nel periodo bellico, preferirono accrescere il proprio *know-how* in autonomia, istituendo dipartimenti e sezioni d'azienda a ciò appositamente dedicate, nelle quali vennero sviluppati insulina e integratori alimentari.

In particolare, una tra le cinque maggiori imprese farmaceutiche inglesi dell'epoca, la già richiamata *May & Baker*, assieme alla affiliata francese *Poulenc*, riuscì ad ottenere il maggior numero di brevetti nel periodo compreso tra il 1936 ed il 1941, nel quale registrò oltre 40 prodotti medicinali differenti, che rappresentavano più della metà del totale di quelli ottenuti¹⁰⁸.

Già con la fine degli anni 30, l'industria inglese aveva assunto ben altri connotati, molto differenti rispetto a quelli dell'immediato dopo guerra.

Ciò anche grazie al marcato coinvolgimento pubblico nella coordinazione tra imprese e ricerca accademica, nonché in forza di una nuova attitudine dei produttori ad interfacciarsi e coordinare le rispettive politiche produttive e commerciali nelle Commissioni specializzate organizzate presso la Camera di Commercio o presso la *Wholesale Drug Trade Association*¹⁰⁹.

¹⁰⁸ M. ROBSON, *op. cit.*, p. 16.

¹⁰⁹ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 20 e ss.

Quest'ultima, nel 1948 diventò poi l'*Association of British Pharmaceutical Industry* (ABPI) e si proponeva come scopo principale il coordinamento del fronte industriale innanzi alle autorità pubbliche¹¹⁰.

Tali iniziative non diedero vita, per quel momento, a poli di ricerca e sviluppo condivisi a causa della persistente sfiducia a rivelare esperienze e *know-how* aziendali, ma senz'altro concorsero a preparare l'industria farmaceutica inglese ad affrontare le nuove sfide commerciali poste dalla seconda guerra mondiale.

Questo tragico periodo fu, tuttavia, di grande fermento innovativo e si crearono medicinali antimalarici, analgesici e antipiretici ed alternative a farmaci di creazione tedesca, nonché si intensificò la produzione del sulfonamide e della penicillina, già scoperta negli anni venti¹¹¹.

Furono anni molto importanti per l'industria dei medicinali anche dal punto di vista organizzativo.

Infatti, nel 1941 le cinque principali aziende farmaceutiche diedero vita alla *Therapeutic Research Corporation* (TRC), inserita, nel 1948, in seno alla *Association of British Pharmaceutical Industry*, e finalizzata alla coordinazione e sviluppo delle loro ricerche¹¹².

Inoltre, il governo, nel tentativo di mantenere costante la fornitura di medicinali al proprio esercito impegnato nel conflitto mondiale, intervenne sostenendo la produzione farmaceutica con l'istituzione di sei nuovi stabilimenti e la spesa di £ 2.000.000,00 nell'allestimento degli impianti.

Poco dopo la fine della guerra, il valore delle vendite dei prodotti farmaceutici ammontava già a £ 30.000.000,00 annui ed era fornito da almeno 100 diverse imprese farmaceutiche che assieme fornivano una gamma di ben 600 differenti tipi di specialità medicinali registrate¹¹³.

Anche questi fattori concorsero alla quintuplicazione del valore della produzione del mercato farmaceutico tra il 1935 al 1951 e all'aumento di dieci volte il valore del settore di mercato nel suo complesso¹¹⁴.

¹¹⁰ C. J. THOMAS, *op. cit.*, p. 358 e ss.

¹¹¹ A. S. MILWARD, *The Economic Effects of the Two World Wars on Britain*, London, 1970.

¹¹² T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 20 e ss.

¹¹³ Cfr. C. J. THOMAS, *op. cit.*, p. 365 e ss.

¹¹⁴ Cfr. Business Statistics Office, *Historical Record of the Census of Production 1907 to 1970*, London, 1978.

Secondo i dati forniti dal censimento della distribuzione del 1950, in Gran Bretagna i grossisti di prodotti farmaceutici, che ricoprivano all'epoca un ruolo fondamentale nella diffusione territoriale del mercato dei medicinali, erano 420, la cui attività commerciale era partecipata da 380 diverse organizzazioni imprenditoriali, di cui 240 esclusivamente dedicate al commercio di farmaci¹¹⁵.

Negli anni successivi alla fine della seconda guerra mondiale l'industria farmaceutica inglese si sviluppò definendosi secondo le discipline tratteggiate dalle attività del Servizio sanitario nazionale (NHS) nonché dalle relative disposizioni sui prezzi di vendita¹¹⁶ e sulle tipologie di controlli da effettuare sui prodotti per ottenerne la commerciabilità¹¹⁷.

Queste *policies* hanno concorso nel selezionare gli operatori economici di questo settore di mercato inglese, che si è man mano espanso globalmente a decorrere soprattutto dalla seconda metà degli anni settanta.

In particolare, tuttavia, uno dei fattori che stimolò grandemente lo sviluppo dell'industria farmaceutica dal primo dopoguerra fu senz'altro l'investimento delle maggiori imprese del settore nella ricerca e nello sviluppo che le portò a crescere fino ad acquisire, o comunque a far dipendere da loro, le imprese più esigue che non potevano investire nel loro *know-how*¹¹⁸.

Questi fattori, da un lato, spinsero ad una sempre più efficiente innovazione dei processi produttivi e ad una marcata standardizzazione diffusa della qualità dei medicinali.

Dall'altro, comportarono l'uscita dal mercato farmaceutico industriale di tutte quelle imprese che ancora esistevano ma non avevano avuto le risorse per raggiungere quei livelli di produzione¹¹⁹.

Tuttavia, ancora nel 1982 la presenza inglese nel panorama del mercato mondiale dei medicinali era piuttosto modesta e si è dovuto attendere la fine del secolo scorso

¹¹⁵ Cfr. *The Census of Distribution 1950*, richiamato in C. J. THOMAS, *op. cit.*, p. 372 e ss.

¹¹⁶ Cfr. *The Voluntary Price Regulation Scheme in 1957*.

¹¹⁷ Questo soprattutto dopo la tragedia del Talidomide che portò alla istituzione della *Committee on Safety of Drugs*; si veda anche i paragrafi successivi sulla normativa storica.

¹¹⁸ Cfr. J. SLINN, *Patents and the UK pharmaceutical industry between 1945 and the 1970s*, in *History and Technology*, 24, 2008, p. 191 - 205

¹¹⁹ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 22 e ss.

perché le interessenze economiche dei protagonisti del mercato britannico potessero combinarsi sinergicamente con quelle dei principali operatori del mercato globale¹²⁰. Attualmente, il traffico dei prodotti farmaceutici in Inghilterra costituisce un mercato in espansione¹²¹ dal valore annuo di 18.2 miliardi di euro, con una crescita di periodo (2009-2013) per settore dello 1.6%¹²².

2.4 Elementi della disciplina storica del mercato farmaceutico britannico.

Tra i primissimi interventi normativi storici inglesi, emanati per il controllo dei medicinali prima del loro utilizzo sull'uomo, deve senz'altro menzionarsi *The Apothecary Wares, Drugs and Stuff Act* del 1540, con il quale veniva attribuita al *Royal College of Physicians*, fondato nel 1518, il potere di nominare quattro ispettori per supervisionare, tra le altre, la preparazione dei c.d. "*Mithridatium*" e "*Galeno*"¹²³.

Tali preparati, di antichissime origini e assai diffusi tra gli speciali dell'epoca, trovarono successivamente una prima regolamentazione sulle modalità della loro preparazione nella *London Pharmacopoeia* del 1618.

La *ratio* di questa primissima normativa di settore si fondava sulla convinzione per cui, lungi dal potersi attribuire all'intrinseca inidoneità terapeutica del medicinale o alle diverse condizioni dei singoli pazienti, se il preparato galenico non avesse raggiunto il risultato curativo sperato, l'insuccesso si sarebbe dovuto attribuire o all'erroneità dei metodi di preparazione ovvero nella scarsa qualità degli ingredienti utilizzati per il suo confezionamento.

Evidenzia, tuttavia, un radicale cambio di prospettiva metodologica un altro intervento di disciplina storica di settore, ossia quello assunto dalla *Royal Medical and Chirurgical Society* nel 1864 la quale, in quell'anno, istituì una commissione per svolgere un'indagine relativa agli utilizzi nonché agli effetti fisiologici, terapeutici e

¹²⁰ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, il paragrafo '*Meeting global challenges 1970-2000*'

¹²¹ Con una crescita di periodo (2013-2018) per settore stimata dello 1,5%.

¹²² Dati reperiti da MarketLine Industry Profile, *Pharmaceutical in UK*, 2014, reperibili online all'indirizzo web www.marketline.com.

¹²³ Cfr. sulla tematica della legislazione storica inglese sui prodotti farmaceutici J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *History of drug regulation in the UK*, in J. P. GRIFFIN, J. O'GRADY, *The regulation of medical products*, London, 2003 o anche in J. P. GRIFFIN, *A history of drug regulation in the UK*, in J. P. GRIFFIN, J. POSNER, G. R. BARKER (a cura di), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Oxford, 2013.

tossicologici del cloroformio, introdotto nell'uso clinico dal 1847, ed al quale venivano ricondotti 109 decessi¹²⁴.

Ad esito dell'inchiesta, la commissione della *Royal Medical Society* evidenziava la stringente necessità della sperimentazione animale del cloroformio, anche in comparazione con l'etere, così come i suoi effetti sull'apparato cardiaco.

Altre autorevoli commissioni di studio vennero istituite senza che, tuttavia, venisse stimolata sufficientemente l'attenzione pubblica sulla questione.

Ad ogni modo, questi fatti assieme alla pubblicazione, nel 1909 e 1912, di due elaborati da parte British Medical Association (BMA) dal titolo "*Secret Remedies*" e "*More Secret Remedies*" condussero all'istituzione della *Parliamentary Select Committee on Patent Medicine* per lo studio della problematica e la formulazione di proposte di riforma che vennero poi presentate nel 1914.

In effetti, dette iniziative rimasero senza successo a causa dello scoppio della I guerra mondiale.

I medicinali distribuiti nel territorio inglese all'epoca, come accennato precedentemente, potevano senz'altro essere soggetti a brevetto, così come potevano essere registrati i nomi commerciali con i quali venivano venduti.

Nel 1919, peraltro, veniva emesso un nuovo *Patent Act* che rimase in vigore fino alla fine della II guerra mondiale e che reiterava la possibilità di privativa farmaceutica, sia del prodotto finito che dei processi della sua elaborazione e che, talvolta, veniva utilizzato con successo anche dalla industria chimica finale¹²⁵.

Un primo sistematico controllo dei farmaci prodotti sul suolo inglese, prima della loro distribuzione commerciale, lo si instaurò per la supervisione del medicinale generico alternativo al *Salvarsan*, la cui produzione venne instaurata quando l'importazione dalla Germania non fu più possibile a causa del conflitto bellico.

Invero, ogni singola partita di medicinali prodotta sotto licenza governativa della *Board of Trade* doveva essere controllato dalla MRC (*The Medical Research Council*) che, in effetti, nel 1922 riscontrò una diffusione epidemica di itterizia e necrosi epatica sulla popolazione che aveva assunto il farmaco¹²⁶.

¹²⁴ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 3.

¹²⁵ Cfr. W. J. READER, *ICI: A History*, Vol. 2, Oxford, 1975, Chapter 11 richiamato in J. SLINN, *op. cit.*, p. 192.

¹²⁶ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 5.

Altri interventi normativi tendenti al contenimento e controllo del mercato dei medicinali furono quelli del *Venereal Disease Act* del 1917 ed il *Cancer Act* del 1939 che avevano vietato le iniziative pubblicitarie fuorvianti quanto alle “sicure” proprietà terapeutiche di farmaci commercializzati contro malattie veneree ed il cancro.

In particolare, nella prima metà del secolo scorso, anche in virtù delle sempre più sviluppate tecniche di produzione industriale intensiva, si cominciò ad accrescere l’attenzione sulle questioni delle impurità delle materie prime utilizzate e della standardizzazione della qualità nei processi produttivi.

Questo portò all’emanazione, nel 1925, del *Therapeutic Substances Act*, successivamente consolidato con l’aggiunta della sua II parte nel 1956¹²⁷.

Fino a tutti gli anni cinquanta del 1900 la disciplina normativa inglese sull’immissione in commercio dei farmaci risultava frammentata e fondamentalmente orientata ad arginare specifiche situazioni problematiche conseguenti l’immissione in commercio di particolari prodotti medicinali registrati e/o brevettati.

Ciononostante tale panorama disciplinare stava per cambiare sempre più radicalmente per diversi motivi.

Un fattore, in particolare, deve individuarsi nel sempre maggiore impatto e diffusione dei farmaci di sintesi sulla popolazione.

Inoltre, soprattutto, cominciavano ad evidenziarsi anche a livello europeo gli effetti epidemici delle controindicazioni dei medicinali, che solo occasionalmente erano soggetti a test clinici prima della loro immissione in commercio.

Nell’eventualità che questi fossero effettivamente condotti, soprattutto in Francia, essi non erano soggetti ad una regolamentazione dettagliata e stringente, e soprattutto non sussisteva un vincolo di regolare poi la commercializzazione del medicinale in relazione alle evidenze cliniche ottenute con la sperimentazione.

Questo è, in special modo, evidenziato dal caso del medicinale *Stalidon*¹²⁸, che cagionò la morte di 102 persone, rendendone altrettante paraplegiche.

¹²⁷ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 5.

¹²⁸ H. P., *Stalidon: a Therapeutic Disaster*, in *The Br. Med. J.*, 1, 1958, p. 515 e ss.

In tale occasione, infatti, il clinical trial venne condotto utilizzando capsule contenenti solamente un quinto del principio attivo del dosaggio poi commercializzato (15 mg di diodoethyltin)¹²⁹.

Più tardi gli effetti di queste condotte commerciali si manifestarono in modo massivo e dirompente nella tragedia del Talidomide, un sedativo ed ipnotico, in principio distribuito nel 1956 nella Germania orientale e poi venduto in altre 46 nazioni sotto 51 diversi nomi commerciali registrati, al quale, in tutto il mondo, sono state ricondotte malformazioni neonatali in più di 10000 casi¹³⁰.

Tale triste vicenda, anzitutto, portò in Inghilterra, nel periodo compreso tra il 1963 ed il 1971, all'allestimento di un regime di controllo volontario da parte della *Committee on Safety of Drugs* dei nuovi prodotti farmaceutici che si intendesse immettere nel mercato.

La Commissione, istituita nel 1963 con il consulto di medici e farmacisti professionali e rappresentanti della ABPI (*Association of British Pharmaceutical Industry*), era investita principalmente dei compiti *a)* di raccogliere tutte le possibili informazioni rilevanti dai produttori che intendessero commercializzare nuovi medicinali; *b)* considerare quando ulteriori controlli fossero stati necessari ed eventualmente condurre sperimentazioni cliniche; *c)* raccogliere gli esiti e la documentazione dei *clinical trials* eventualmente condotti; *d)* considerare il regime generale di commercializzazione del medicinale in relazione allo scopo terapeutico, l'efficacia e sicurezza riscontrate; *e)* assistere i produttori con consulenze tecniche; *f)* coadiuvare le politiche ministeriali e fornire informazioni di supporto; *g)* raccogliere ogni possibile informazione su controindicazioni riscontrate o segnalate dalla popolazione dei pazienti dopo l'immissione in commercio del farmaco (iniziato nel 1964 con il c.d. *Yellow Card Scheme*).

È stato solo a far data dal 1971, con l'operatività del *Medicine Act* del 1968, che tali ed altri controlli vennero più compiutamente predisposti.

In particolare sembra opportuno evidenziare che con il *Medicine Act* del 1968 venivano definiti sia i *clinical trials* che i *medicinal product* ma queste definizioni

¹²⁹ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 5.

¹³⁰ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 6; R. R. SHAH, *Thalidomide, drug safety and early drug regulation in the UK*, in *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 20, 2001, p. 199 - 255.

non includevano anche gli studi clinici per ottenere evidenze su soggetti volontari sani e, pertanto, erano condotti in autonomia dalle case farmaceutiche.

Esse, nello specifico, non dovevano sottostare ai controlli regolamentari per questo tipo di studi clinici, ed erano vincolate ad ottenere i certificati di validità del clinical trials (CTC) solamente quando questo riguardava direttamente i pazienti¹³¹.

Tuttavia, anche se le disposizioni regolative sui clinical trials non erano stringenti, la *Licensing Authority* era solita indirizzare gli operatori farmaceutici che intendevano fare richiesta di autorizzazione con l'emissione di *linee guida* per la presentazione dell'istanza e lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche.

Sembra, inoltre, rilevante segnalare che nella sezione 118 del citato *Medicine Act* del 1968 veniva disposta la segretezza sia del fatto stesso dell'avvenuta presentazione dell'istanza all'autorizzazione così come di tutte le informazioni ed i dati tecnici in essa contenuti e forniti dall'azienda farmaceutica con il dossier per il nuovo medicinale.

Tale disposizione era chiaramente tesa a tutelare gli interessi commerciali dell'azienda proponente.

Con l'introduzione di detta normativa, in gran parte compatibile con quella già vigente a livello statunitense (Federal Pure Food and Drugs Act del 1906 e successive modifiche fino al 1962) ed europea (già dalla Direttiva 65/65/EEC e successive), dimensione, quest'ultima, cui l'Inghilterra aderiva solamente dal gennaio del 1973, venivano istituite anche un apparato amministrativo destinatario di diverse attribuzioni e competenze specifiche.

Tra le altre occorre segnalare, nello specifico, le autorità della *Licensing Authority*, della *Medicine Commission*, e della *Committee on Safety of Medicine* (CSM).

Questi ed altri enti, già delle riforme governative iniziate dal 1988, sono stati ora raccolti in quella che oggi è la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA).

* * *

Questa succinta descrizione del mercato inglese e della normativa di settore consente di formulare alcune brevi valutazioni generali.

¹³¹ J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *op. cit.*, p. 26

In primo luogo attira l'attenzione la marcata differenza delle prospettive e delle condizioni legislative in cui il mercato inglese si è strutturato rispetto a quello italiano.

Il dato inglese della preminenza dell'interesse alla iniziativa privata, tuttavia, non è stato né assoluto né lo si è ottenuto senza lo scontro, anche molto acceso, tra posizioni etiche e quelle d'interesse privato¹³².

Ciononostante, questi dibattiti sono rimasti sullo sfondo e non hanno impedito alle spinte commerciali del mercato di costituire materialmente il motore dello sviluppo produttivo e della crescita dell'efficacia terapeutica dell'industria farmaceutica.

Fin dalle origini, il sistema inglese si è caratterizzato con tratti opposti rispetto a quello italiano di tutela della salute pubblica, in quanto sembra presupporre e valorizzare maggiormente le istanze liberali allo sviluppo del mercato dei medicinali. Una conferma di queste considerazioni generali può aversi, nello specifico, nel fatto che solamente in casi eccezionali l'industria farmaceutica inglese è stata costretta nelle regolamentazioni di settore e, comunque, come si è visto, in modo significativo soltanto a partire dalla seconda metà del '900, quando fu evidente che i costi pubblici per rimediare alle esternalità potenzialmente prodotte dal mercato ne superavano i vantaggi¹³³.

Tant'è che, ad esempio, quando, all'indomani del disastro del Talidomide, nel 1962, la *Joint Sub-Committee of the English and Scottish Standing Medical Advisory Committees* venne invitata a formulare un parere sui rimedi da assumere in conseguenza di questa vicenda, essa si espresse con le tre raccomandazioni che

¹³² Cfr. R. W. CLARK, *The Life of Ernst Chain*, New York, 1985; G. YATES, *Drugs: Healthy Confidence*, in *FBI Review*, 1963, riportati entrambi in J. SLINN, *Patents and the UK pharmaceutical industry between 1945 and the 1970s*, op. cit., p. 194.

¹³³ Cfr. sulla tematica J. ABRAHAM, *Science, politics and the pharmaceutical industry: Controversy and bias in drug regulation*, in *UCL Press*, 1995; J. BOTTING, *The history of thalidomide*, in *Drug News Perspect*, 15.9, 2002, p. 604-611; ma cfr. anche M. GNES, *Farmaci*, in M. P. CHITI, G. GRECO (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, tomo II, Milano, 2007, p. 1075 - 1076; sull'argomento del costo pubblico sopportato dal Sistema sanitario inglese (NHS) per l'ospedalizzazione di pazienti con effetti collaterali di medicinali in epoca contemporanea cfr., tra gli altri, M. PIRMOHAMED, et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*, in *Bmj*, 329, 2004, p. 15-19; H. J. M. BEIJER, C. J. DE BLAEY, *Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies*, in *Pharmacy World and Science*, 24.2, 2002, p. 46-54; H. PATEL, et al., *Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005*, in *BMC Pharmacology and Toxicology*, 7.1, 2007, p. 9 e ss.

seguono e da cui traspare chiaramente la principale attenzione per le dinamiche risarcitorie:

a) che la responsabilità per la sperimentazione in laboratorio dei nuovi medicinali prima dell'esperimento clinico sull'uomo dovesse rimanere in capo alla singola impresa farmaceutica che intendeva immetterli in commercio;

b) che per i farmaci già in circolazione, in quelle circostanze, non era né desiderabile né pratico che la responsabilità legata al loro controllo clinico fosse trasferito ad un corpo amministrativo;

c) che si sarebbe dovuto istituire un ente amministrativo di consulenza tecnica per la revisione delle evidenze fornite sulla tossicità dei nuovi prodotti farmaceutici prima della loro sperimentazione clinica sull'uomo¹³⁴.

Sempre a questo riguardo, inoltre, pare opportuno menzionare il fatto che il *Patent Act* del 1919, così come il successivo del 1949, che venivano applicati anche ai prodotti del mercato farmaceutico, contenevano pochissime disposizioni a favore dell'interesse generale alla salute pubblica e, comunque, assai contestate dalla lobby dei produttori¹³⁵.

Una di queste, ancorché in modo assai sfumato, poteva intravedersi nella regola a contrasto dell'abuso di posizioni monopolistiche che più tardi ha trovato un riscontro anche nella disciplina europea sui farmaci.

La sezione 37 del testo richiamato, nello specifico, permetteva l'ottenimento di una *compulsory license*, dopo tre anni dal rilascio del brevetto, per consentire di utilizzarlo economicamente a chi provasse che il medicinale non era stato sfruttato commercialmente nel Regno Unito dalla ditta che in origine lo aveva ottenuto¹³⁶.

Tale disposizione, inoltre, poteva espressamente essere fatta valere, oltre che da una concorrente impresa farmaceutica, anche dallo stesso Governo, quando ne fossero sussistiti i presupposti di interesse generale.

Ancorché siano espresse in altre declinazioni e nonostante risultino fortemente temperate da una maggiore sensibilità maturata per la tutela di altri interessi non

¹³⁴ Cfr. Ministry of Health, Scottish Home and Health Departments, *Safety of Drugs*, Final Report of the Joint Sub-Committee of the Standing Medical Advisory Committees. Her Majesty's Stationery Office, London, 1963.

¹³⁵ J. SLINN, *Patents and the UK pharmaceutical industry* cit., p. 194.

¹³⁶ Cfr. W. D. REEKIE, *The Economics of the Pharmaceutical Industry*. London, 1975, Chapter VI, riportato in J. SLINN, *Patents and the UK pharmaceutical industry* cit., p. 194.

strettamente economici, queste logiche, come si tenterà di evidenziare, sussistono anche oggi nelle linee generali di fondo della disciplina armonizzata europea, statunitense e giapponese del controllo dei prodotti medicinali, per la loro immissione in commercio.

In conclusione, sembra opportuno far notare che, con ogni probabilità, i successi del mercato inglese dei farmaci non sarebbero stati della consistenza con la quale si sono manifestati senza la promozione ed il sostegno dall'apparato amministrativo e dalle politiche generali di governo del mercato.

Queste hanno concretamente sostenuto il settore industriale, anche e soprattutto, nei momenti tragici e particolarmente delicati dei conflitti mondiali con le politiche pubbliche che sono state di indirizzo allo sviluppo qualitativo della produzione farmaceutica¹³⁷.

3. Elementi della disciplina storica, globale ed europea, del mercato farmaceutico.

3.1 Sulla dimensione storica globale.

A causa della sua incidenza anche sulla dimensione sovranazionale, la materia dei servizi sanitari è stata oggetto della cooperazione regolamentare tra Stati già in tempi piuttosto risalenti¹³⁸.

Le prime convenzioni internazionali per la salvaguardia dell'interesse alla salute pubblica erano fondamentalmente tese ad arginare gli sviluppi epidemici di malattie che altrimenti si sarebbero facilmente diffuse sul suolo europeo anche a causa dei traffici commerciali, soprattutto con il nord Africa¹³⁹.

Altre organizzazioni istituite a questo scopo furono il *Panamerican Sanitary Bureau*, fondato nel 1902, e l'*Office International d'Hygiène Publique* con sede a Parigi e creato nel 1907, in attuazione dell'accordo di Roma di quell'anno.

¹³⁷ T.A.B. CORLEY, *op. cit.*, p. 20 e ss.

¹³⁸ Cfr. C. VITTA, *Le droit sanitaire international*, in *Recueil des cours de l'académie de droit international de La Haye*, III, 1930, p. 549 e ss. richiamato in A. DAVI, *Organizzazione mondiale della sanità*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1976, p. 359.

¹³⁹ In particolare, a questo scopo fu istituito, nel 1839, il Consiglio superiore di sanità di Costantinopoli il quale non costituiva una vera e propria organizzazione internazionale ma, ciononostante, era comunque dotata di carattere internazionale quanto ai suoi membri ed alle funzioni assegnatele, cfr. H. WEHBERG, *Ein Vorläufer internationaler Organisation: Der oberste Gesundheitsrat von Kostantinopel* (1838 - 1923), in *Scritti di diritto internazionale in onore di T. Perassi*, Milano, 1957, p. 405 e ss. anch'esso richiamato in A. DAVI, *op. cit.*, p. 359.

Quest'ultimo, in particolare, era stato istituito allo scopo di raccogliere ed aggiornare le notizie sulle situazioni epidemiologiche esistenti e fornire una base conoscitiva di studio per la progressiva revisione degli accordi sanitari vigenti tra gli Stati¹⁴⁰.

Dopo la fine della I guerra mondiale venne creata l'*Organizzazione sanitaria della Società delle Nazioni*, la quale operò parallelamente all'*Office International d'Hygiène Publique* svolgendo tuttavia funzioni più estese ed incisive rispetto a quelle d'indagine e archiviazione¹⁴¹.

In particolare, dalla sua istituzione assistette paesi più arretrati e condusse studi intervenendo ad ampio raggio in diversi ambiti nello sforzo teso al miglioramento delle condizioni sanitarie universali¹⁴².

Queste attività vennero condotte fino alla II guerra mondiale che portò successivamente all'istituzione, prima, della *United Nations Relief and Rehabilitation Administration* (UNRRA), e poi, alla fine del conflitto bellico, nel 7 aprile del 1948, alla creazione della Organizzazione mondiale della sanità (WHO-OMS), con la ratifica della sua Costituzione da parte di ventisei Stati aderenti, tra i quali anche l'Italia.

L'OMS¹⁴³, che opera nell'ambito delle Nazioni Unite, trova il proprio fondamento istituzionale appunto all'art. 55 della Carta dell'ONU, nel capitolo IX rubricato *Cooperazione internazionale economica e sociale*.

Il tenore di tale articolo, in particolare, è il seguente: “*Al fine di creare le condizioni di stabilità e di benessere che sono necessarie per avere rapporti pacifici ed amichevoli fra le nazioni, basate sul rispetto del principio dell'uguaglianza dei diritti o dell'autodeterminazione dei popoli, le Nazioni Unite promuoveranno:*

- a) un più elevato tenore di vita, il pieno impiego della mano d'opera, e condizioni di progresso e di sviluppo economico e sociale;*
- b) la soluzione dei problemi internazionali economici, sociali, sanitari e simili, e la collaborazione internazionale culturale ed educativa;*
- c) il rispetto e l'osservanza universale dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali per tutti, senza distinzione di razza, sesso, lingua o religione.”*

¹⁴⁰ A. DAVI, *op. cit.*, p. 359.

¹⁴¹ A. DAVI, *op. cit.*, p. 360.

¹⁴² Cfr. C. VITTA, *op. cit.*, p. 590 e ss. e A. DAVI, *op. cit.*, p. 360.

¹⁴³ Cfr. <http://www.who.int/en/>

Tra le numerose attività che ricadono nell'ambito delle sue competenze devono senz'altro ricordarsi *a)* la predisposizione di una Farmacopea internazionale la cui prima edizione risale al 1951; *b)* la compilazione di un elenco delle denominazioni comuni delle sostanze medicinali (DCI) funzionali ad uniformare tra gli Stati la nomenclatura farmaceutica dei principi attivi; *c)* la predisposizione di un sistema per la raccolta, l'elaborazione, l'indicizzazione e la diffusione delle informazioni relative alle segnalazioni d'effetti collaterali conseguenti all'utilizzo di farmaci denominato *Uppsala Monitoring Center*; *d)* la delineazione di un modello di certificato internazionale di qualità sulla buona fabbricazione dei prodotti farmaceutici¹⁴⁴.

L'OMS, inoltre, ha la responsabilità di tratteggiare e condurre macropolitiche gestionali di questioni globali concernenti la salute pubblica, di delineare norme e standard di riferimento per il settore sanitario, di formulare opinioni consultive su evidenze sanitarie riscontrate dalla comunità scientifica, così come di fornire supporto tecnico nelle politiche sanitarie delle nazioni.

Le attività che l'OMS compie nello specifico ambito della regolamentazione dei medicinali sono fondamentalmente quattro¹⁴⁵.

La prima attiene, come accennato poc'anzi, alla emissione di regole e standards di riferimento (come quelli farmacopeici) attraverso le proprie commissioni di esperti, come ad esempio quella relativa alle specificazioni per la preparazione farmaceutica (*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*) o la *International Working Group for Drug Statistics Methodology*.

La seconda riguarda l'attività di supporto alla regolamentazione locale per l'implementazione degli standards elaborati anche dall'OMS a livello nazionale con attenzione alla loro armonizzazione con la dimensione regionale e globale.

Essa, quindi, consiste fondamentalmente in una attività di raccordo normativo dalla dimensione particolare a quella mondiale che si ottiene con lo svolgimento di svariate attività quali ad esempio organizzando iniziative formative o svolgendo assistenza tecnica alle istituzioni nazionali competenti.

¹⁴⁴ Cfr. P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *Legislazione farmaceutica*, Milano, 2015, p. 12.

¹⁴⁵ Tale ripartizione viene illustrata in L. RAGO, B. SANTOSO, *Drug Regulation: History, Present and Future*, in C. J. VAN BOXTEL, B. SANTOSO, I. R. EDWARDS (a cura di), *Drugs benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, Amsterdam, 2008.

In terzo luogo, l’OMS interviene a livello regionale per assicurare, in zone che presentino condizioni socio-sanitarie particolarmente delicate, la qualità, la sicurezza e l’efficacia di specifici prodotti farmaceutici di considerevole significato strategico per la salute pubblica.

Infine, l’OMS svolge un ruolo chiave nello scambio e diffusione internazionale di informazioni a supporto delle regolamentazioni locali sui prodotti farmaceutici, attività che intrattiene in plurimi ambiti istituzionali quali, ad esempio, l’*International Conference of Drug Regulatory Authorities* (ICDRA) ovvero tramite i propri osservatori presso la *International Conference of Harmonization* (ICH).

L’ICH¹⁴⁶, in particolare, istituita a seguito della conferenza ICDRA dell’OMS a Parigi nel 1989, costituisce l’ente di raccordo e di dialogo tra autorità regolative pubbliche ed industria farmaceutica, ed è sorto dall’impegno internazionale dedicato alla armonizzazione delle regolamentazioni statunitensi, europee e nipponiche per l’approvazione di nuovi medicinali al fine della loro immissione in commercio.

Questa conferenza permanente si propone lo scopo fondamentale di armonizzare le normative, soprattutto quelle riferite alla documentazione ed ai requisiti tecnici dell’istanza per l’autorizzazione in commercio del medicinale, in modo da rendere più tempestiva la diffusione del farmaco, assicurarne la disponibilità al pubblico dei pazienti e contribuire alla salvaguardia della salute pubblica da una prospettiva internazionale¹⁴⁷.

Gli argomenti tecnici oggetto di armonizzazione da parte della ICH sono suddivisi nelle quattro categorie della *Qualità*, della *Sicurezza* e dell’*Efficacia*, nonché quella c.d. *Multidisciplinare*, che racchiude elementi non ricompresi nelle altre tre.

Le linee guida sviluppate dalla ICH su queste tematiche non hanno per sé stesse una valenza cogente, tuttavia, costituiscono un corpo di regole di fondamentale valore politico proprio per la finalità di raccordo economico-amministrativo tra i mercati farmaceutici delle diverse regioni geografiche interessate¹⁴⁸.

Esse, inoltre, in particolare per quanto riguarda l’area geografica interessata

¹⁴⁶ www.ich.org; cfr. J. W. VAN DER LAAN, J. J. DEGEORGE (a cura di), *Global Approach in Safety Testing, ICH Guidelines Explained*, New York - London, 2013; A. SPINA, *op. cit.*, p. 258 e ss.; A. GAJIC, R. HERRMANN, M. SALZBERG, *The international quality requirements for the conduct of clinical studies and the challenges for study centers to implement them*, in *Ann. Oncol.*, 15.9, 2004, p. 1305-1309.

¹⁴⁷ Cfr. L. RÄGO, B. SANTOSO, *op. cit.*, p. 69 e ss.

¹⁴⁸ Cfr. L. RÄGO, B. SANTOSO, *op. cit.*, p. 70.

dell'Unione Europea, rivestono tale importanza in virtù delle meccaniche che ne assistono l'accoglimento e l'implementazione nella regolamentazione¹⁴⁹.

Infatti, dopo averne assodato l'attendibilità in un lasso di tempo ritenuto opportuno a tale scopo, le linee guide adottate dall'ICH vengono anzitutto vagliate dalla *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP), operante nel contesto istituzionale dell'EMA (*European Medicines Agency*), in coordinazione con la Commissione Europea.

Successivamente, vengono instaurate le consultazioni con le parti interessate, che possono protrarsi fino a sei mesi.

A ciò segue un periodo di discussione in cui è possibile, per i soggetti partecipanti, presentare commenti e annotazioni.

L'ultima è una fase di implementazione delle linee guida da parte della CHMP, anch'essa di sei mesi circa, dopo la quale, infine, le linee guida vengono rese pubbliche e reperibili sui siti internet istituzionali.

La tematica in esame verrà trattata più diffusamente nel proseguo del lavoro.

Qui, in ogni caso, preme evidenziare che le linee guida dell'ICH¹⁵⁰, che mirano alla qualità, alla sicurezza ed efficacia lungo tutta la vita del medicinale (ricerca e sviluppo, produzione, sperimentazione clinica, autorizzazione al commercio e farmacovigilanza), rivestono fondamentale importanza nella trattazione in esame in quanto delineano i connotati ed i requisiti della documentazione (CTD) da produrre per ottenere l'autorizzazione al commercio di prodotti farmaceutici di nuova ideazione, non solo nel mercato dell'area europea ma altresì in quello statunitense e giapponese.

3.2 La prospettiva europea delle fonti di regolamentazione giuridica dei farmaci.

¹⁴⁹ Sulla tematica e sull'importanza della c.d. *proceduralizzazione* in funzione di garanzia nella dimensione globale del diritto amministrativo cfr., in particolare, L. CASINI, *Diritto amministrativo globale*, in S. CASSESE (a cura di), *Dizionario di diritto pubblico*, Milano, 2006, p. 1948, nonché, tra la bibliografia ivi richiamata, nello specifico, A. VON BOGDANDY, *Legitimacy of International Economic Governance: Interpretative Approaches to WTO law and the Prospects of its Proceduralization*, in S. GRILLER (a cura di), *International Economic Governance and Non-Economic Concerns - New Challenges for the International Legal Order*, Wien - New York, 2003, p. 128 e ss.; e anche B. KINGSBURY, R. B. STEWART, N. KRISCH, *The Emergence of Global Administrative Law*, in *ILLJ Working Paper*, I, 2004.

¹⁵⁰ <http://www.ich.org/products/guidelines.html>

La disciplina giuridica europea dei medicinali trova le proprie fonti nelle disposizioni riconducibili a due distinte organizzazioni tra gli Stati; da un lato il Consiglio d'Europa e, dall'altro, l'Unione Europea¹⁵¹.

Prima dell'istituzione della Comunità Europea, a Londra, il 5 maggio del 1949, venne istituito dai primi 10 Stati aderenti il Consiglio d'Europa¹⁵².

In questo contesto istituzionale, il 22 luglio 1964 venne redatto il c.d. *Accordo parziale* con il quale gli stati aderenti si impegnavano alla composizione della *Farmacopea Europea* con conseguente armonizzazione da parte dei codici nazionali, iniziata a far data dal 1969, anno della sua I edizione.

Alla *Farmacopea Europea* è ricondotta, altresì, la definizione di medicamento, poi adottata anche dall'Organizzazione mondiale della sanità (WHO-OMS): “*Si considera medicamento ogni sostanza o associazione di sostanze, dotata di proprietà curative o preventive delle malattie dell'uomo e degli animali. È altresì considerata medicamento ogni sostanza o miscela di sostanze che possa essere impiegata per diagnosi mediche nell'uomo o negli animali, o al fine di ristabilire, correggere o modificare le loro funzioni organiche.*”

La seconda organizzazione da cui traggono origine le disposizioni europee sui prodotti farmaceutici è l'Unione Europea.

¹⁵¹ Cfr. nella bibliografia assai vasta sulla tematica, senza alcuna pretesa di esaustività, si segnalano, sia per una trattazione storica che per una critica attuale, M. GNES, *Farmaci, op. cit.*, p. 1075 e ss.; P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *op. cit.*; V. SILVANO, *Medicinali di uso umano*, Milano, 2001; A. ASTOLFI, *Medicinali*, voce in *Dig. Disc. Pubbl.*, Torino, 1994; ; L. RAGO, B. SANTOSO, *op. cit.*; R. R. SHAH, J. P. GRIFFIN, *Regulation of human medicinal products in the European Union*, in J. P. GRIFFIN, J. O'GRADY, *The regulation of medical products*, London, 2003, p. 39 e ss.; S. SHORTHORSE, *Guide to Eu pharmaceutical regulatory law*, Alphen aan den Rijn, 2014; E. JACKSON, *Law and the regulation of medicines*, Oxford, 2012; N. CHOWDHURY, *European Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals*, London, 2014; J. LEONG, et al., *Benefit-Risk Assessment of Medicines. The Development and Application of a Universal Framework for Decision-Making and Effective Communication*, London, 2015, p. 20 e ss.; A. SPINA, *op.cit.*, p. 249 ss.; A. MAYNARD, B. KAREN, *Dilemmas in regulation of the market for pharmaceuticals*, in *Health Affairs*, 22.3, 2003, p. 31 - 41; T. GEHRING, K. SEBASTIAN, *Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMEA and the authorization of pharmaceuticals in the European Single Market*, in *Journal of European Public Policy*, 14.2, 2007, p. 208 - 226; S. BORRÁS, K. CHARALAMPOS, W. FRANK, *European agencies and input legitimacy: EFSA, EMeA and EPO in the post-delegation phase*, in *European Integration*, 29.5, 2007, p. 583-600; G. PERMANAND, *EU pharmaceutical regulation: the politics of policy-making*, Manchester, 2006; E. MOSSIALOS, M. MONIQUE W. TOM, *Regulating Pharmaceuticals In Europe: Striving For Efficiency, Equity And Quality: Striving for Efficiency, Equity and Quality*, Maidenhead, 2004; J. ABRAHAM, *The pharmaceutical industry as a political player*, *The Lancet*, 360, 2002, p. 1498-1502; J. COLLIER, I. IKE, *The pharmaceutical industry as an informant*, in *The Lancet*, 360, 2002, p. 1405-1409.

¹⁵² Oggi gli Stati membri sono 47. Ognuno di essi è rappresentato dal proprio Ministro degli Esteri nel *Comitato dei Ministri* che si riunisce due volte all'anno e le cui decisioni vengono comunicate ai governi interessati con raccomandazioni che, tuttavia, non hanno effetti vincolanti.

Sul presupposto giuridico fornito dall'art. 100 del Trattato CEE¹⁵³, il primo intervento normativo sulla tematica in esame deve individuarsi, anzitutto, nella Direttiva CEE n. 65/65.

All'art. 3 di tale Direttiva veniva introdotto l'obbligo per gli Stati membri di armonizzare e rendere conformi al modello europeo il regime di autorizzazione per l'immissione in commercio di prodotti farmaceutici.

La direttiva forniva, altresì, definizioni di medicinale e di specialità medicinale¹⁵⁴.

Veniva specificata anche la documentazione da produrre assieme all'istanza per l'immissione in commercio, così come venivano individuati, in particolare agli artt. 5 e 6¹⁵⁵, i casi in cui l'Amministrazione avrebbe potuto respingere la domanda di autorizzazione.

La Direttiva in esame ricopre particolare rilevanza poiché il suo preambolo costituisce un riferimento generale per individuare le diverse sfere d'interesse coinvolte nella regolamentazione dei prodotti medicinali.

In secondo luogo, costituisce una sorta di documento programmatico di sintesi delle politiche comunitarie di settore valido anche per gli interventi normativi successivi, che si svilupperanno per *cerchi concentrici*¹⁵⁶.

¹⁵³ Cfr. il tenore dell'art. 100 Trattato CEE del 1957: *“Il Consiglio, deliberando all'unanimità su proposta della Commissione, stabilisce direttive volte al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri che abbiano un'incidenza diretta sull'instaurazione o sul funzionamento del mercato comune. L'Assemblea e il Comitato economico e sociale sono consultati sulle direttive la cui esecuzione importerebbe, in uno o più Stati membri, una modificazione nelle disposizioni legislative.”*

Cfr. Poi art. 152 TCE e ora art.168 TFUE. Cfr. J. L. VALVERDE, *Pharmaceuticals and health policy in the context of the new EU Treaty*, in *Pharmaceuticals Policy and Law*, 2005, p. 3 richiamato altresì in M. GNES, *op. cit.*, p. 1076 - 1077.

¹⁵⁴ Cfr. la prima parte dell'art. 1 che così recitava: *“Ai fini dell'applicazione della presente direttiva, si deve intendere per :* 1. *Specialità medicinale: ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in una confezione particolare. 2. Medicinale: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali. Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale è altresì considerata medicinale.”*

¹⁵⁵ Cfr. l'art. 5 ove era espressamente disposto che: *“L'autorizzazione prevista dall'articolo 3 sarà rifiutata quando dopo verifica delle informazioni e dei documenti elencati dall'articolo 4 risulti che la specialità è nociva nelle normali condizioni d'impiego, oppure che l'effetto terapeutico della specialità manca o è stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure che la specialità non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'autorizzazione sarà ugualmente rifiutata qualora la documentazione e le informazioni presentate a corredo della domanda non siano conformi alle disposizioni dell'articolo 4.”*

¹⁵⁶ Cfr. G. PASTORI, *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Riv. It. Dir. Pubbl.*, 2, 1996 ed il preambolo della Direttiva 65/65/ CEE del Consiglio del 26 gennaio 1965 per il ravvicinamento delle disposizioni

Tale Direttiva, come si evince dallo stesso tenore del preambolo, è stata emessa con il chiaro intento di armonizzare le normative nazionali europee per il controllo all'immissione in commercio dei medicinali.

Si ricava chiaramente, altresì, che secondo tale testo normativo la finalità della tutela della sanità pubblica deve essere perseguita come l'obiettivo essenziale nel più ampio ambito del panorama del mercato unico europeo, il quale per questo non deve subirne limitazioni¹⁵⁷.

In tale ottica, allora, le peculiarità delle disposizioni nazionali vengono considerate come *ostacoli* all'instaurazione e funzionamento del mercato comune che, come accennato sopra, secondo la teorica dello *spill-over*, costituisce strumento di progressiva integrazione *politica* europea, anche tramite il mercato del settore farmaceutico.

Con i successivi interventi normativi del 1975¹⁵⁸, vennero introdotte poi disposizioni di armonizzazione degli standard e dei protocolli analitici, farmacotossicologici e clinici per la sperimentazione clinica dei farmaci, così come venne introdotta la c.d. *procedura di autorizzazione di mutuo riconoscimento*, in forza della quale se un prodotto medicinale avesse ottenuto l'autorizzazione al commercio in uno dei paesi CE avrebbe senz'altro potuto ottenerla altresì in un altro Stato membro nel quale avesse presentato istanza, senza che questo potesse opporsi se non in casi eccezionali.

legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali (G.U. delle Comunità Europee n. 22 del 9 febbraio 1965), del seguente tenore: “*Considerando che ogni regolamentazione in materia di produzione e di distribuzione delle specialità medicinali deve avere come obiettivo essenziale la tutela della sanità pubblica;*

Considerando tuttavia che questa finalità deve essere raggiunta avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei prodotti medicinali in seno alla Comunità;

Considerando che le disparità fra talune disposizioni nazionali e, in particolare, fra le disposizioni relative ai medicinali, eccettuate le sostanze o composizioni che sono derrate alimentari, alimenti destinati agli animali o prodotti d'igiene hanno per effetto di ostacolare gli scambi delle specialità medicinali in seno alla Comunità, e che esse hanno, pertanto, un'incidenza diretta sull'instaurazione e sul funzionamento del mercato comune;

Considerando che occorre, di conseguenza, eliminare questi ostacoli e che per conseguire tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni;

Considerando tuttavia che questo ravvicinamento non può essere realizzato che progressivamente e che occorre in primo luogo eliminare le disparità che possono in maggior misura nuocere al funzionamento del mercato comune, HA ADOTTATO LA SEGUENTE DIRETTIVA...;

¹⁵⁷ G. PASTORI, *op. cit.*,

¹⁵⁸ Cfr. nello specifico le due Direttive 75/318/CEE e 75/319/CEE del Consiglio del 20 maggio 1975.

Nello specifico, inoltre, con la Direttiva 75/319 CEE venne istituita il *Committee for Medicinal Products* (CPMP), attualmente denominata *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), che aveva il compito di assicurare la conformità delle istanze avanzate con la Direttiva 65/65 CEE.

Un altro intervento normativo di fondamentale importanza nello sviluppo della disciplina europea sul controllo dei farmaci è stata anche la Direttiva 87/22/CEE con la quale venne imposto l'obbligo per le *authorities* nazionali di adire il Comitato per le specialità medicinali nel caso di istanza pertinente medicinali c.d. *ad alta tecnologia* (la c.d. Procedura concentrata, che poi diverrà la procedura centralizzata)¹⁵⁹.

Successivamente, nel 1993, poterono riscontrarsi i primi effetti degli interventi di armonizzazione tant'è che venne introdotto il primo Regolamento di settore: il Regolamento 2309/93/CEE, che introdusse la procedura centralizzata per l'autorizzazione europea ed istituì l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali¹⁶⁰.

Sempre nel 1993 venne emessa anche la Direttiva 93/39/CEE che introdusse una procedura decentrata che, con la successiva Direttiva 93/41/CEE, veniva estesa anche ai medicinali di alta tecnologia¹⁶¹.

Il 2001 fu un anno particolarmente rilevante per la fisionomia della regolamentazione europea dei medicinali poiché venne introdotto con la Direttiva 2001/83/CE, poi modificata con la successiva Direttiva 2004/27/CE, il primo codice comunitario europeo relativo ai medicinali per uso umano, tutt'oggi vigente e di cruciale rilevanza per la disciplina di settore.

Inoltre, nel medesimo anno, con la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, venivano introdotte disposizioni per il ravvicinamento delle disposizioni normative degli Stati membri relative

¹⁵⁹ Cfr. Direttiva 87/22/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986 per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare quelli derivati dalla biotecnologia (in G.U. delle Comunità Europee 1987 L 15, 38), poi modificata ed infine abrogata dalla Direttiva 93/41/CEE.

¹⁶⁰ Cfr. Regolamento 2309/93/CEE del Consiglio del 22 luglio 1993, che stabilì le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (in G.U. delle Comunità Europee 1993 L 214, 1), poi abrogato e sostituito dal Regolamento 726/2004/CE

¹⁶¹ Direttiva 93/39 CEE del Consiglio del 14 giugno 1993 che modifica le Direttive 65/65/CEE,

all'applicazione della buona pratica clinica nella sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano.

Le procedure decentrate e centralizzate, infine, vennero modificate da interventi assunti nel 2004¹⁶² che hanno inciso, peraltro, anche sulle definizioni di prodotto farmaceutico, sulla durata dell'autorizzazione, sulla farmacovigilanza, sulla composizione e competenze della Agenzia Europea di valutazione dei medicinali, poi denominata EMA (European Medicines Agency)¹⁶³, ampliando altresì l'utilizzo della procedura centralizzata.

L'apparato disciplinare predisposto dalle fonti dell'Unione¹⁶⁴ viene supportato, altresì, da un nutrito gruppo di Linee Guida o *Guidelines* che, come accennato sopra, non hanno efficacia vincolante né intendono manifestare la posizione definitiva della Commissione ma costituiscono un utile riferimento per indirizzare l'impresa farmaceutica, e gli operatori che con essa collaborano, in tutta l'attività relativa alla vita del farmaco (in particolare, le fasi della ricerca e sviluppo, della produzione, della sperimentazione clinica, della autorizzazione al commercio e della farmacovigilanza).

Infine, tra le *Guidelines* di primaria importanza bisogna senz'altro porre in evidenza quelle raccolte nella *Notice to Applicants* (NTA).

Queste vengono elaborate dalla Commissione europea in coordinazione con altre Autorità competenti e sono state pubblicate la prima volta nel 1986.

¹⁶² Cfr. Regolamento 726/2004/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004; direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, di modifica della Direttiva 2001/83/CE; Direttiva 2004/28/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004.

¹⁶³ In merito alla quale si rinvia alla trattazione nel prossimo capitolo.

¹⁶⁴ Tra le principali Direttive del settore la più rilevante è senz'altro rappresentata dalla citata Direttiva 2001/83/CE, e successive modificazioni, che ha introdotto il codice europeo relativo ai medicinali per uso umano, la quale reca, altresì, i principi fondamentali per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, qualsiasi sia la procedura che si intenda seguire per ottenerla, sia essa centralizzata, nazionale, decentrata o di mutuo riconoscimento.

Tra i regolamenti più significativi, invece, devono evidenziarsi il citato Regolamento EU 726/2004 del 31 marzo 2004, il Regolamento EU 141 e 847 del 2000 relativi ai farmaci orfani (i farmaci orfani sono medicinali per curare malattie rare (non devono colpire più di 10000 persone nella unione europea) che, proprio per la ridotta diffusione e conseguente esiguo ritorno economico che ne deriverebbe, possono ottenere incentivi per il loro sviluppo), il Regolamento 1902/2006 sui farmaci pediatrici, il Regolamento CE 507/2006 sull'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio per i farmaci di cui non sia stata ancora completata la sperimentazione clinica.

Esse sono costantemente aggiornate sul sito istituzionale della Commissione Europea in Eudralex¹⁶⁵, e vengono suddivise in più volumi, a loro volta contenuti i testi di riferimento per tematica.

¹⁶⁵ Attualmente reperibili al sito web http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.

CAPITOLO SECONDO

SULL'ORGANIZZAZIONE AMMINISTRATIVA PER IL CONTROLLO INTEGRATO DEI MEDICINALI

Introduzione

La produzione farmaceutica dell'epoca contemporanea ha recato non indifferenti effetti di cooperazione istituzionale e sviluppo economico globale¹.

Nel nuovo ordine giuridico delineato a partire dalla fine del secondo conflitto mondiale il mercato della salute, ed in particolare quello dei medicinali, costituisce un ambito di primario rilievo non soltanto per l'ingente volume di risorse economiche che coinvolge e genera, ma anche per le sfide di ordine tecnico-scientifico che presenta il suo sviluppo².

Sulla base di tali presupposti, la regolamentazione dei farmaci tende a considerare sia la dimensione economica degli interessi sottesi al mercato dei medicinali, sia la tutela della salute che, secondo le disposizioni normative, costituisce il primo bene da salvaguardare³.

Queste diverse prospettive traspaiono dalla disciplina (mondiale, europea e nazionale) dei prodotti medicinali.

Per gli operatori economici che vogliono accedere a tali mercati, la normativa predisposta a livello globale delinea un quadro complesso ed armonizzato di requisiti

¹ E. JACKSON, *Medical Law*, Oxford, 2013, p. 507 e ss.; E. JACKSON, *Law and the Regulation of Medicines*, Oxford, 2012; S. HAUBENREISSER, M. HARVEY-ALLCHURCH, *The European Medicine Agency and the Regulation of Medicines in the European Union*, in S. F. HALABI (a cura di), *Food and drug regulation in an era of globalized markets*, Amsterdam - Boston, 2015, p. 33 e ss.; J. HOWELLS, *The internationalization of R & D and the development of global research networks*, in *Regional Studies*, 24.6, 1990, p. 495-512; V. ADAMS, E. N. THOMAS, L. HANNAH, *Global health diplomacy*, in *Medical anthropology*, 27.4, 2008, p. 315-323; cfr. anche, in senso critico, J. CROSS, N. H. MACGREGOR, *Knowledge, legitimacy and economic practice in informal markets for medicine: A critical review of research*, in *Social Science & Medicine*, 71.9, 2010, p. 1593-1600.

² S. PAUL, et al., *How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge*, in *Nature reviews Drug discovery*, 9.3, 2010, p. 203-214; F. PAMMOLLI, L. MAGAZZINI, M. RICCABONI, *The productivity crisis in pharmaceutical R&D*, in *Nature reviews Drug discovery*, 10.6, 2011, p. 428-438.

³ In senso critico cfr. A. PETRYNA, L. ANDREW, K. ARTHUR, *Global pharmaceuticals: Ethics, markets, practices*, Durham - Londra, 2006; D. HENRY, L. JOEL, *The pharmaceutical industry as a medicines provider*, in *The Lancet*, 360 (9345), 2002, p. 1590-1595; G. PERMANAND, *EU Pharmaceutical Regulation*, Manchester, 2006.

di qualità, di sicurezza e di efficacia dei medicinali, comuni alle aree nord americana, europea e giapponese.

Similmente, sono stati delineati dei riferimenti standardizzati mondiali in materia di farmacovigilanza, coordinata nell'ambito dell'OMS (WHO).

Ciò, in particolare, tramite i c.d. *individual case safety reports* (ICSRs), inoltrati alla OMS dagli Stati membri del “*WHO Programme for International Drug Monitoring*” per l'aggiornamento del *Global ICSR Database System* curato, per conto dell'OMS, dall'*Uppsala Monitoring Center for Pharmacovigilance*⁴.

Ai più ristretti ambiti regionali, nazionali e locali, invece, vi è la progressiva implementazione di detti parametri disciplinari di controllo, sia per quanto attiene la produzione, la sperimentazione e l'autorizzazione al commercio, sia per quanto riguarda la farmacovigilanza⁵.

In questo capitolo si vuole illustrare schematicamente l'apparato amministrativo integrato, europeo-nazionale, in particolare l'italiano e l'inglese, preposto al controllo dei prodotti farmaceutici funzionale al rilascio dell'AIC.

A questo scopo si intende procedere, anzitutto, con la descrizione della rete⁶ amministrativa europea preposta a tale funzione, per poi passare alle istituzioni nazionali di riferimento, ponendo l'attenzione sulle specificità proprie dei diversi contesti ordinamentali.

1.1. Sull'organizzazione amministrativa europea - l'EMA.

⁴ Portale web istituzionale <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97220&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7254>; G. JEETU, G. ANUSHA, *Pharmacovigilance: A Worldwide Master Key for Drug Safety Monitoring*, in *Journal of Young Pharmacists*, 2(3), 2010, p. 315-320; J. ABRAHAM, R. TIM, *Trading risks for markets: the international harmonisation of pharmaceuticals regulation*, in *Health, risk & society*, 3.1, 2001, p. 113-128; WHO, *Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines*, in *WHO Policy Perspectives on Medicines*, 9, 2004, reperibile on line all'indirizzo web <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>.

⁵ Cfr. sul tema S. F. HOBBERGER, et al., *Pharmacovigilance*, in J. P. GRIFFIN, et. al. (a cura di), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Oxford, 2013, p. 235 e ss.; C. MAZZITELLO, S. ESPOSITO, et al., *Pharmacovigilance in Italy: An overview*, in *J. Ph. Ph.*, 2013; 4 (S1), p. 20-28.

⁶ K.- H. LADEUR, *Towards a legal theory of supranationality: the viability of the network concept*, in *Eur. Law J.*, 3 (1), 1997, p. 33-54 secondo il quale: “*The network concept nonetheless must not be reduced to a bare notion of regular cooperation. Rather, it is the process of cooperation itself which furnishes solutions to complex problems via joint problem definition and the drafting of a possible decision, which is the subject to ongoing evaluation on the basis of 'new' knowledge (that is new technology, new management forms, the definition of new social risks and so forth). Within such cooperative decision-making process, rules and their application are not easily distinguishable. Networks do not merely consist in the identification of stable and pre-existing interests, rather they themselves generate new operating knowledge*” [p. 46].

Come avvenuto per altri settori economici dell'Europa unita, il fine della progressiva unificazione ed integrazione dei mercati dei prodotti farmaceutici degli Stati nazionali è stato ed è perseguito progressivamente, attraverso interventi normativi concentrici⁷.

Essi, secondo il meccanismo dello *spill over*, hanno promosso, dapprima, l'armonizzazione delle discipline nazionali e, una volta orientata opportunamente la sinergia tra dinamiche economiche e regolamentari, hanno successivamente veicolato la creazione di istituzioni di controllo comunitario.

Oggi si ha, pertanto, un apparato amministrativo di *governance* europea dei prodotti farmaceutici che viene definito *virtuale*⁸.

Esso ha come scopo primario quello di promuovere e raccogliere il consenso⁹ su questioni scientifiche complesse attraverso il coordinamento efficiente delle risorse e delle energie di cui l'Unione può disporre e ciò, in particolare, per garantire l'*accettabilità* e la *credibilità* del sistema di controllo¹⁰.

A questo riguardo lo storico *ripiegamento funzionalista*¹¹ del processo di integrazione europea ha trovato una felice riuscita nel modello decentrato di integrazione¹², con l'esercizio congiunto, nazionale e sovranazionale, di funzioni di

⁷ G. PASTORI, *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Riv. It. Dir. Pubbl.*, 2, 1996, p. 329 e ss.

⁸ A. CUVILLIER, *The role of the European Medicines Evaluation Agency in the harmonisation of pharmaceutical regulation*, in R. GOLDBERG, J. LONBAY (a cura di), *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*, Cambridge, 2000, p. 146: "The Agency has been primarily designed to co-ordinate the existing scientific resources of national competent authorities instead of creating additional new resources. It is not a Food and Drug Administration for Europe, but rather it is a 'virtual agency', interfacing with its partners without dismantling their structures."

⁹ Cfr. art. 61 (7) del Regolamento 726/2004/CE secondo il quale "Nell'elaborazione dei pareri, i comitati si adoperano al massimo per raggiungere un consenso scientifico. Se tale consenso non può essere raggiunto, il parere è costituito dalla posizione della maggioranza dei membri e dalle posizioni divergenti con relative motivazioni." e ancora l'art. 8 (1 e 2) delle *Rules of procedure* del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ref. EMEA/45110/2007 e EMEA/MB/87146/2007 secondo il quale "1. The quorum required for the adoption of scientific opinions or recommendations by the Committee shall be reached when two thirds of the total members of the Committee eligible to vote are present. The votes shall be positive or negative (unless the provision concerning the conflicts of interest is applied).

2. Whenever possible, scientific opinions or recommendations of the Committee shall be taken by consensus. If such a consensus cannot be reached, the scientific opinion or recommendation will be adopted if supported by an absolute majority of the members of the Committee (i.e. favourable votes by at least half of the total number of Committee members eligible to vote plus one)."

¹⁰ A. CUVILLIER, *op. cit.*, p. 146.

¹¹ S. BATTINI, *L'Unione europea quale originale potere pubblico*, in M. P. CHITI (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013, p. 7 e ss.

¹² E. CHITI, *Decentralisation and integration into the Community Administrations: a new perspective on European Agencies*, in *Eur. Law J.*, 10, 2004, p. 402-438.

controllo di interesse europeo, già approntato efficacemente soprattutto nel settore della farmacovigilanza¹³.

La Commissione europea, infatti, che cura, tra l'altro, la realizzazione concreta delle decisioni del Parlamento e del Consiglio ed è investita, altresì, del compito di svolgere le funzioni amministrative ordinarie dell'Unione nei diversi ambiti e settori di competenza è dotata a questo scopo di una pluralità di Dipartimenti, Direttorati Generali e servizi.

Inoltre, essa coopera sinergicamente con svariate agenzie satelliti, a seconda delle diverse aree di interesse in cui esercita le proprie competenze.

Compresa in questo nutrito gruppo di Agenzie decentralizzate si rinviene anche l'EMA (*European Medicines Agency*) che costituisce il centro amministrativo della *governance* dei medicinali¹⁴.

L'Agenzia in esame, infatti, costituisce il primo ente consultivo di riferimento in materia per la Commissione europea e rappresenta, altresì, il principale ente amministrativo europeo di controllo tecnico-scientifico dei prodotti farmaceutici.

L'Agenzia europea dei medicinali è stata fondata in origine nel 1995¹⁵ con la diversa denominazione di Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA)¹⁶, ha la propria sede operativa a Londra ed è dotata di una propria separata personalità giuridica¹⁷.

¹³ Cfr. A. SPINA, *The regulation of pharmaceuticals beyond the State: Eu and global administrative systems*, in E. CHITI, B. G. MATTARELLA (a cura di), *Global Administrative Law and Eu Administrative Law*, New York, 2011, p. 252 che richiama The Commission Communication on the Single Market in Pharmaceuticals, COM (98) 588 secondo la quale *"The close collaboration between the Member States, the EMEA and the Commission ... is a key factor in the success of this new system. Through the appropriate use of new information technologies and the pooling of the best available expertise provided by the National Agencies, this new system - perhaps the first example of an effective "networking administration" - is already setting the international benchmark for pharmaceutical evaluation and monitoring (pharmacovigilance)."*

¹⁴ Sito web ufficiale http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp; cfr. il Considerando 18 del Regolamento 726/2004/CE che la istituisce secondo il quale *"La struttura e l'attività dei vari organi che compongono l'agenzia dovrebbero essere configurate in modo tale da tener conto della necessità di un costante rinnovo nelle conoscenze scientifiche, della necessità di cooperare tra istanze comunitarie e nazionali, della necessità di una partecipazione adeguata della società civile e del futuro allargamento dell'Unione europea."*

¹⁵ Con il Regolamento 2309/93/CEE del Consiglio del 22 luglio 1993, poi abrogato dal Regolamento 726/2004/CE, istitutivo dell'EMA.

¹⁶ J. S. GARDNER, *The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals*, in *Eur. Law Jour.*, 2, 1996, p. 48.

¹⁷ Art. 71 del Regolamento 726/2004.

Le sue competenze spaziano dalla raccolta e diffusione coordinata delle informazioni di settore con le altre autorità nazionali competenti, alla formulazione di pareri scientifici di consulenza, sia per i soggetti privati sia per le altre istituzioni comunitarie.

La sua fondamentale funzione consiste nella promozione e controllo *armonizzato* della tutela della salute, sia umana che animale, attraverso le proprie valutazioni scientifiche agli Stati membri, alle istituzioni comunitarie, nonché nella costante farmacovigilanza dei medicinali distribuiti alla popolazione¹⁸.

L'EMA, come le altre Agenzie europee, è collegata alla Commissione in particolare tramite il Direttorato Generale relativo alla Salute e Sicurezza Alimentare¹⁹.

La Commissione, in particolare, si avvale dell'EMA per lo svolgimento delle attività amministrative tecnico-scientifiche di valutazione dei prodotti farmaceutici²⁰.

L'Agenzia, infatti, che generalmente viene considerata appartenente al gruppo delle c.d. "*strong agencies*" in ragione delle delicatissime analisi di rischio e delle

¹⁸ Cfr. l'art. 57 del Regolamento 724/2004/CE per l'elenco normativo delle funzioni di cui l'EMA è investita; l'europeizzazione della tutela della salute è avvenuta sia grazie al menzionato meccanismo dello *spill-over*, tramite previsioni normative per settori economici di sempre più estesa incisività nei Trattati (già con quello di Roma del 1957 e poi nel 1986 con l'Atto unico europeo, nel 1992 con l'art. 129 del Trattato di Maastricht, poi rivisitato dal Trattato di Amsterdam del 1997) così come attraverso l'opera interpretativa della Corte di Giustizia europea in merito alla libera circolazione delle merci, ma anche a causa delle problematiche di rilievo europeo connesse alla insufficienza regolamentare nel settore farmaceutico (si pensi alla tragedia del Talidomide) cfr. G. PERMANAND, E. VOS, *op. cit.*, p. 154 e ss.

¹⁹ Cfr. la pagina web ufficiale all'indirizzo http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/index_it.htm; prima di essere raccolta nell'ambito del DG della Salute e Sicurezza Alimentare, l'EMA era ricompresa, secondo disposizioni assai criticate, nell'ambito del Direttorato Generale per l'Impresa e l'Industria, cfr. G. PERMANAND, E. VOS, *op. cit.*, p. 172; A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, et al., *The european medicines agency: a public health european agency?*, in *Med. & Law*, 31, 2012, p. 35.

²⁰ Tali valutazioni, in particolare, sono utili a fondare le determinazioni conclusive secondo la *procedura d'esame* del modello in *comitologia*, modificato dopo le innovazioni introdotte dagli artt. 289, 290 e 291 TFUE (relativi agli atti legislativi, non legislativi, delegati e di implementazione) ad opera del Regolamento del Parlamento e del Consiglio n. 182/2011/UE del 16 febbraio 2011, che abroga la precedente Decisione del Consiglio 1999/468/CE (relativa alle *modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione*) e che stabilisce le *regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione*.

Cfr. a questo riguardo gli artt. 10 (2), 20 (6) e 87 del Regolamento 726/2004/CE e l'art. 13 del Regolamento 182/2011/UE e la trattazione svolta a riguardo nel capitolo terzo.

Per una descrizione del sistema di comitologia per la produzione della normativa secondaria europea, precedente e successivo al Trattato di Lisbona, si indica P. CRAIG, *Eu Administrative Law*, p. 109 e ss. ed, in particolare, le p. 124 e ss. ma anche C. F. BERGSTRÖM, D. RITLENG, *Rulemaking by the European Commission: The New System for Delegation of Powers*, Oxford, 2015.

CAPITOLO II

raccomandazioni che è chiamata a fornire, non è in effetti investita di veri e propri poteri decisori legalmente vincolanti²¹.

Questi ultimi, invece, vengono esercitati dalla Commissione che è l'organo conclusivamente chiamato ad assumere decisioni di *risk management*.

All'Agenzia è attribuita, invece, una vasta gamma di competenze consultive di *risk assessment* e *risk communication*²².

Nel perseguimento di una tutela coerente ed armonizzata della salute a livello europeo, inoltre, l'EMA si preoccupa di individuare tempestivamente potenziali fonti di conflitto tra i propri pareri scientifici e quelli di altri enti od istituzioni di diritto comunitario esercitanti *funzioni analoghe su questioni d'interesse comune*²³.

A questo scopo si adopera per lo scambio con l'ente interessato di tutta la documentazione scientifica utile per risolvere il conflitto, ovvero per redigere, alla Commissione, un documento, poi da pubblicarsi, che puntualizzi e specifichi i nodi scientifici di contrasto.

Nell'ambito della cooperazione con l'OMS - *Organizzazione mondiale della sanità*, l'EMA può, inoltre, rendere pareri scientifici intesi a valutare taluni medicinali per uso umano destinati a essere immessi esclusivamente sui mercati al di fuori della Comunità²⁴.

Le funzioni indicate vengono esercitate oltre che, come si accennava, nel servizio di consulenza tecnica alle Autorità statali e agli applicanti privati, anche, e soprattutto, nel contesto della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata.

Tali funzioni, inoltre, vengono esercitate nel monitoraggio costante della sicurezza dei medicinali diffusi tra il pubblico tramite il *network* di farmacovigilanza

²¹ G. PERMANAND, E. VOS, *op. cit.*, p.153.

²² In merito alla diversità delle funzioni di *risk assessment* e *risk communication* rispetto a quella di *risk management* cfr., in particolare, la Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, reperibile on line all'indirizzo web <http://eur-lex.europa.eu/legalcontent/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52000DC0001&from=IT>; in letteratura cfr. ancora G. PERMANAND, E. VOS, *op. cit.*, p. 164 - 172 e A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, *op. cit.*, p. 26 - 27.

²³ Art. 59 Regolamento 726/2004/CE.

²⁴ Art. 58 Regolamento 726/2004; cfr. inoltre anche l'art. 28 quater per il quale "l'agenzia collabora con l'Organizzazione mondiale della sanità per quanto riguarda la farmacovigilanza e adotta le misure necessarie per comunicare prontamente alla stessa informazioni adeguate e sufficienti sulle azioni intraprese nell'Unione che possono influire sulla salvaguardia della salute pubblica in paesi terzi".

europeo²⁵, composto dall'Agenzia, dalla Commissione e dalle diverse Autorità competenti degli Stati membri, ma a cui collaborano anche i titolari delle AIC²⁶, ed il proprio *database* informatizzato di controllo *Eudravigilance*²⁷.

Grazie a quest'ultimo l'EMA, in collaborazione con le Agenzie nazionali²⁸,

²⁵ Cfr. in particolare sulle funzioni di farmacovigilanza anche il Regolamento n. 726/2004/CE e la Direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, poi modificate dalla Direttiva n. 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio e dal Regolamento n. 1235/2010/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, dalla Direttiva n. 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ed, infine, dal Regolamento n. 1027/2012/UE del Parlamento europeo e del Consiglio; cfr. a proposito anche le *Good Pharmacovigilance practices* da implementarsi ad opera dei titolari dell'AIC, dell'EMA e delle Autorità competenti degli Stati membri, reperibili on line all'indirizzo web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c.

²⁶ Art. 21 - 25 bis Regolamento 726/2004.

²⁷ Cfr. art. 24 Regolamento 726/2004; database reperibile on line all'indirizzo web <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp>.

Per quanto riguarda, invece, i *clinical trials* dei medicinali, posto che l'approvazione ed il controllo vengono effettuati dallo Stato membro in cui il test clinico ha luogo, tali prove sperimentali vengono registrate nel database europeo dei clinical trials (*EudraCT*) che ne conserva traccia e presso il quale il promotore sottopone il protocollo sperimentale ed è possibile per il pubblico, altresì, accedere a informazioni schematizzate sulle diverse sperimentazioni effettuate.

Cfr. ora anche il Regolamento 536/2014/UE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE e che istituisce un *modulo della banca dati Eudravigilance* [art. 40 del Regolamento] per la relazione annuale e per la segnalazione all'Agenzia di sospette reazioni avverse gravi e inattese da parte del promotore riscontrate nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Inoltre, ai sensi dell'art. 81 del medesimo Regolamento 536/2014/UE viene istituita una ulteriore Banca dati UE “1. L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce una banca dati UE a livello di Unione. L'Agenzia è considerata il responsabile del trattamento della banca dati UE e ha la responsabilità di evitare duplicazioni superflue tra tale banca dati UE e le banche dati EudraCT e Eudravigilance. La banca dati UE contiene i dati e le informazioni presentati a norma del presente regolamento. La banca dati UE identifica ciascuna sperimentazione clinica con un numero UE della sperimentazione unico. Il promotore fa riferimento a tale numero UE della sperimentazione in qualsiasi successiva comunicazione relativa o riferita a tale sperimentazione clinica.

2. L'istituzione della banca dati UE consente alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cooperare, per quanto necessario, all'applicazione del presente regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche. Facilita inoltre la comunicazione tra i promotori e gli Stati membri interessati e consente ai promotori di richiamare precedenti domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale. Consente altresì ai cittadini dell'Unione di avere accesso a informazioni cliniche riguardanti i medicinali. A tal fine, tutte le informazioni contenute nella banca dati UE sono in un formato di agevole consultazione, tutti i dati collegati sono raggruppati mediante il numero UE della sperimentazione e collegamenti ipertestuali mettono in relazione dati e documenti affini presenti nella banca dati UE e in altre banche dati gestite dall'Agenzia.”

²⁸ Art. 24 Regolamento 726/2004; in particolare, la normativa europea mira alla riduzione degli effetti collaterali dei medicinali attraverso: “i) the collection of better data on medicines and their safety; ii) rapid and robust assessment of issues related to the safety of medicines; iii) effective regulatory action to deliver safe and effective use of medicines; iv) empowerment of patients through reporting and participation; v) increased levels of transparency and better communication.” http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d.

raccoglie, gestisce e diffonde informazioni relative ad effetti collaterali²⁹ dei medicinali, anche tramite il monitoraggio sistematico di una selezione della letteratura medica³⁰ ed elabora una propria opinione scientifica in merito alla permanenza del rapporto rischi/benefici favorevole per i medicinali diffusi ed alle conseguenti eventuali modifiche al regime di AIC³¹.

Tutte le attività relative alla farmacovigilanza, ossia, tra le altre, il funzionamento delle reti di comunicazione e la farmacovigilanza del mercato, sono sotto il controllo permanente del Consiglio di amministrazione dell’Agenzia che, nello specifico, ha il compito di garantirne l’indipendenza.

Tuttavia, tale ordine di cose non preclude all’Agenzia di riscuotere tariffe dovute dai titolari delle AIC per lo svolgimento delle sue attività di controllo, “*a condizione che la sua indipendenza sia rigorosamente garantita*”³².

²⁹ Cfr. l’art. 1 - *Definizioni* - della Direttiva 2001/83/CE, come modificato anche dalla Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 15 dicembre 2010, che contiene le seguenti definizioni: “... 11) *effetto collaterale negativo*: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale. 12) *grave effetto collaterale negativo*: l’effetto collaterale negativo che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un’anomalia congenita o un difetto alla nascita. 13) *effetto collaterale negativo inatteso*: l’effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.” Cfr. tuttavia anche le definizioni di cui all’art. 2 n. 32, 33, 34 del Regolamento 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE circa:

“*«evento avverso*»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento; *«evento avverso grave*»: qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un’invalidità o un’incapacità grave o prolungata, risulta in un’anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso;

«reazione avversa grave e inattesa»: una reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza”

³⁰ Art. 27 Regolamento 726/2004.

³¹ Art. 28 Regolamento 726/2004; decisione da assumere in un mese in conformità alla disciplina di cui all’art. 10 e 87, par. 3 del Regolamento 726/2004 che richiama quella di *comitologia* di cui agli artt. 4 e 7 della decisione 1999/468/CE ora sostituita dal Regolamento n. 182/2011/UE del 16 febbraio 2011 che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell’esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione.

³² Art. 67 (4) Regolamento 726/2004; ora anche il Regolamento 658/2014/UE in data 15 maggio 2014 sulle tariffe pagabili all’Agenzia europea per i medicinali per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano; cfr. in senso critico, sul rischio che tale finanziamento dell’EMA da parte dei suoi amministrati generi dinamiche disfunzionali J. ABRAHAM, G. LEWIS, *Regulating medicines in Europe: competition, expertise and public health*, London, 2000; S. GARATTINI, V. BERTELE, *Adjusting Europe’s drug regulation to public health needs*, in *The Lancet*, 358, 2001, p. 64 - 67, entrambi richiamati in G. PERMANAND, E. VOS, *op. cit.*, rispettivamente a p. 171 e 174; cfr. per l’incidenza sul budget dell’Agenzia delle tariffe riscosse agli amministrati, European Commission, 2010, *Evaluation of the European Medicines Agency - Final*

Sempre a questo proposito, presupposto il principio del pareggio di bilancio, è disposto inoltre che *“le entrate dell’agenzia sono composte da un contributo dell’Unione e da tariffe pagate dalle imprese per ottenere e conservare autorizzazioni dell’Unione all’immissione in commercio, nonché per altri servizi offerti dall’agenzia o dal gruppo di coordinamento per quanto riguarda l’esecuzione dei compiti previsti dagli articoli 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 duodecies e 107 octodecies della direttiva 2001/83/CE.”*³³

Come si menzionava poc’anzi, l’EMA esercita la propria funzione svolgendo, fondamentalmente, una complessa opera di coordinamento tra risorse umane e scientifiche reperibili sia nell’area dell’UE che EEA/EFTA, creando così un network di più di 4.500 esperti suddivisi nei diversi ambiti e settori di competenza³⁴.

Infatti, secondo il disposto del Regolamento 726/2004 istitutivo dell’EMA, *“l’agenzia è responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche esistenti messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali”*³⁵.

1.2. Sui Comitati interni dell’EMA. Il Comitato per i medicinali per uso umano.

Come stabilito nel Regolamento n. 726/2004, nell’ambito dell’Agenzia europea per i medicinali operano sette Comitati scientifici che hanno il compito di sviluppare e redigere le valutazioni scientifiche nei diversi contesti procedurali in cui l’Agenzia è coinvolta.

Essi nello specifico sono il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il Comitato per prodotti medicinali ad uso veterinario (CVMP), il Comitato per prodotti medicinali orfani (COMP), il Comitato per prodotti medicinali di origine vegetale (HMPC), il Comitato per le terapie avanzate (CAT) ed, infine, il Comitato per la popolazione

Report, Evaluation conducted by Ernst & Young et Associés ed ora altresì http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000158.jsp&mid=WC0b01ac0580029337.

³³ Art. 67 (3) Regolamento 726/2004.

³⁴ Cfr. S. SHORTHOSE, *Guide to Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2014, p. 14.

³⁵ Cfr. gli artt. 55 e ss. del Regolamento 726/2004/CE per le competenze e la struttura amministrativa dell’Agenzia.

pediatrica (PDCO)³⁶.

A questi Comitati devono aggiungersi tra gli organi dell'EMA, altresì, un Segretariato, un Direttore esecutivo ed un Consiglio di amministrazione.

I Comitati elencati sono composti da membri nominati dalle Autorità dei medicinali dei singoli Stati nazionali.

Ai sensi dell'art. 63 del Regolamento citato, la composizione dei Comitati è pubblica ed esiste, inoltre, la possibilità di aggiungere altri membri a tali Comitati in ragione delle loro specifiche competenze ed esperienze tecnico-scientifiche nei settori di interesse.

In alcuni di questi Comitati, inoltre, possono includersi altri membri ancora che rappresentino i pazienti ed i professionisti sanitari.

Bisogna che i soggetti membri di tali organi siano imparziali e non abbiano interessi economici diretti o di altro tipo con l'industria farmaceutica.

Ove sussistano, invece, interessi indiretti con tali operatori economici, essi devono essere dichiarati in un registro tenuto dall'Agenzia accessibile al pubblico, mentre eventuali interessi particolari, che possano arrecare pregiudizio alla loro indipendenza, devono essere dichiarati nel contesto di ogni riunione o gruppo di lavoro.

Tutti questi organi collettivi, tranne quello per i prodotti medicinali di origine vegetale, si incontrano una volta al mese.

I due Comitati che, in particolare, rivestono maggiore rilievo in relazione all'oggetto della trattazione sono quello per i medicinali per uso umano (CHMP) e quello per la valutazione del rischio in farmacovigilanza (PRAC) sui quali, quindi, pare opportuno soffermarsi più nello specifico.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)³⁷ è senz'altro il principale tra i comitati dell'EMA.

Esso è investito del compito di predisporre e redigere tutte le opinioni e le raccomandazioni concernenti i medicinali per uso umano.

In particolare, tale Comitato esercita un ruolo chiave sia nei procedimenti di

³⁶ Cfr. anche per la documentazione rilevante ed aggiornata il sito web ufficiale http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000217.jsp&mid=

³⁷ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a

autorizzazione *centralizzata* europea così come in quelli *decentrati* e di c.d. *mutuo riconoscimento*, su cui ci si soffermerà nel prossimo capitolo.

Le valutazioni di *risk assessment* assunte dal Comitato per i medicinali per uso umano sono basate sull'applicazione di criteri di natura esclusivamente scientifica³⁸, funzionali ad assicurare la sussistenza dei necessari requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e, conseguentemente, a fondare la valutazione rischi/benefici per il farmaco.

Il successivo monitoraggio della sicurezza dei medicinali autorizzati avviene, come si accennava poc'anzi, tramite il *network* approntato dalle diverse Autorità nazionali in sinergia operativa con i diversi enti o professionisti coinvolti con la somministrazione o l'utilizzo del medicinale autorizzato, quali ad esempio i nosocomi, i medici ed altro personale sanitario, oltreché le aziende farmaceutiche³⁹.

³⁸ Cfr. tredicesimo considerando Regolamento 726/2004/CE secondo il quale “*Nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo.*”

³⁹ Cfr. in particolare il trentesimo considerando del Regolamento 726/2004/CE secondo il quale “*Per rafforzare l'efficienza della vigilanza sul mercato, l'agenzia dovrebbe essere responsabile del coordinamento delle attività degli Stati membri in materia di farmacovigilanza. È necessario introdurre nuove disposizioni per istituire procedure di farmacovigilanza rigorose ed efficaci, per permettere all'autorità competente di adottare misure provvisorie di emergenza, come la modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e per introdurre infine la possibilità di riesaminare in ogni momento il rapporto rischio/beneficio di un medicinale.*”

- Ancora l'articolo 24 del medesimo Regolamento per il quale tra l'altro “*l'agenzia istituisce e gestisce, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, una rete di banche dati e di elaborazione dati (in prosieguo la «banca dati Eudravigilance») al fine di raccogliere informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati nell'Unione e consentire alle autorità competenti di accedervi contemporaneamente e di condividerle... La banca dati Eudravigilance è pienamente accessibile alle autorità competenti degli Stati membri, all'agenzia e alla Commissione. È inoltre accessibile ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella misura necessaria per consentire loro di adempiere i propri obblighi in materia di farmacovigilanza. L'agenzia provvede affinché gli operatori sanitari e il pubblico usufruiscano di adeguati livelli di accesso alla banca dati Eudravigilance, garantendo al contempo la tutela dei dati personali. L'agenzia collabora con tutte le parti in causa, compresi gli istituti di ricerca, gli operatori sanitari e le organizzazioni di pazienti e consumatori, per definire «l'adeguato livello di accesso» per gli operatori sanitari e il pubblico alla banca dati Eudravigilance. I dati presenti nella banca dati Eudravigilance sono accessibili al pubblico in forma aggregata unitamente ad una spiegazione su come interpretarli.*”

- Infine, l'art. 28 bis dello stesso Regolamento “*1. Per quanto riguarda i medicinali per uso umano autorizzati a norma del presente regolamento, l'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri, adotta le seguenti misure:*

a) *monitorare il risultato delle misure di riduzione dei rischi previste dai piani di gestione dei rischi, nonché le condizioni di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis), c ter) e c quater), all'articolo 10 bis, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 14, paragrafi 7 e 8;*
 b) *valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;*
 c) *monitorare i dati della banca dati Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o se i rischi si siano modificati e le modalità con cui tali rischi incidono sul rapporto rischio/beneficio.*

2. *Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza procede alla analisi iniziale e*

CAPITOLO II

In relazione alle diverse reazioni avverse riscontrate e registrate nel sistema, il Comitato per i medicinali per uso umano redige i propri pareri e formula le proprie raccomandazioni alla Commissione.

Tali interventi consultivi possono incidere sui possibili mutamenti nel regime amministrativo dell'AIC emessa, ossia in ordine alla sua sospensione ovvero, nei casi più gravi, alla sua revoca⁴⁰.

Per quanto riguarda la dimensione funzionale, il Comitato per i medicinali per uso umano agisce in conformità ad un regolamento interno, adottato in seconda emissione da sé medesimo in data 22 febbraio 2007 in virtù dell'art. 61(8) del Regolamento n. 726/2004/CE⁴¹.

Tale regolamento interno, oltre a disciplinare la composizione ed i ruoli all'interno del Comitato⁴², tra l'altro, reca disposizioni di natura operativa sullo svolgimento dei lavori di valutazione tecnico-scientifica, predisponendo, a questo riguardo, due procedimenti per l'adozione delle opinioni e delle raccomandazioni: uno ordinario ed uno di emergenza.

In particolare, per quanto riguarda il contesto ordinario, con una disposizione che fa eco all'art. 61 (7) del Regolamento 726/2004/CE già citato in nota, la decisione viene adottata per consenso del quorum costitutivo dei due terzi del totale dei membri della Commissione e, in caso di opinioni divergenti, con la maggioranza assoluta dei suoi componenti⁴³.

stabilisce l'ordine di priorità dei segnali di rischi nuovi o di rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto rischio/beneficio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di detti segnali e l'accordo su eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio vanno svolti con un calendario proporzionato alla portata e alla gravità della questione.

3. L'agenzia e le autorità nazionali competenti e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si scambiano informazioni se individuano nuovi rischi, rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto rischio/beneficio".

⁴⁰ Art. 28 (4) Regolamento 726/2004.

⁴¹ Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Rules of procedure, doc. ref. EMEA/45110/2007; EMEA/MB/87146/2007.

⁴² Conformemente al disposto generale dell'art. 62 del Regolamento 726/2004/CE, valido per tutti i Comitati.

⁴³ Art. 8 delle Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Rules of procedure citate. Per giustificare tale semplificazione procedurale pare fondato richiamare le esigenze di contenimento delle tempistiche istruttorie e di garanzia dell'operatività della macchina amministrativa.

Cfr. anche il comma 3 del medesimo art. 8 per il quale: "*The divergent positions of and the names of the members expressing the divergent positions shall be mentioned in the opinion of the Committee, and where relevant, the minutes of the Committee. Members having divergent positions shall provide them in writing, stating clearly the reasons on which they are based. They will be appended to the*

L'impossibilità di raggiungere tale risultato vale quale rigetto.

Nell'evenienza di una situazione di emergenza, invece, ai sensi del art. 9(3) di tale regolamento interno, la decisione, se assunta al di fuori di un incontro prefissato in agenda, viene adottata dal Segretariato dell'EMA, in confronto con il Presidente ed il Vice-presidente del Comitato.

1.3. Sul Comitato della valutazione del rischio per la farmacovigilanza (PRAC).

Ai sensi dell'art. 61 bis del Regolamento 726/2004/CE, come modificato dal Regolamento n. 1235/2010/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, il PRAC⁴⁴ è composto da due componenti nominati da ogni Stato membro e da altri dieci membri nominati dalla Commissione di cui, rispettivamente, sei per le loro competenze tecnico-scientifiche e quattro, previo parere del Parlamento europeo, per rappresentare i professionisti sanitari ed le organizzazioni dei pazienti.

Istituito formalmente a decorrere dal luglio 2012, la sua costituzione operativa veniva completata soltanto nella primavera 2013 con la nomina dei rappresentanti delle organizzazioni professionali e dei pazienti.

Il Comitato comprende, tra gli altri, anche esperti del settore della farmacoepidemiologia, farmacologia clinica e della vigilanza sui vaccini⁴⁵.

In termini generali può affermarsi che il Comitato in esame è incaricato della valutazione e del monitoraggio delle questioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali ad uso umano⁴⁶.

Esso è investito infatti di *“tutti gli aspetti della gestione dei rischi dell'uso di medicinali per uso umano, anche per quanto riguarda l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione relative al rischio di effetti collaterali negativi in riferimento all'uso terapeutico del medicinale per uso umano, la definizione e la valutazione degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione e di*

opinion. The reasons for the divergent opinions shall be publicly available together with the documentation made publicly available in relation to the evaluation of applications.”

⁴⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp

⁴⁵ Cfr. P. ARLETT, et al., *Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 2014, p. 395–397.

⁴⁶ Art. 56 (1 a bis) del Regolamento 726/2004/CE.

*audit di farmacovigilanza*⁴⁷.

Tale ente, pertanto, esercita le proprie funzioni fondamentalmente con lo scopo di fornire le proprie opinioni scientifiche e le proprie raccomandazioni al descritto *network* di controllo del settore farmaceutico.

Le raccomandazioni di tale istituto vengono prese in considerazione dal Comitato per medicinali ad uso umano nel contesto dei procedimenti di autorizzazione centralizzata ed in farmacovigilanza⁴⁸.

Infatti, posto che le nuove disposizioni normative⁴⁹ impongono agli applicanti di includere nella documentazione da fornire all'Amministrazione anche la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e del *sistema di gestione dei rischi* (RMP - *Risk Management Plan*), il Comitato PRAC è sistematicamente coinvolto nella consultazione circa le modalità di gestione dei rischi delle nuove applicazioni nonché circa le modifiche rilevanti da apportare ai sistemi di gestione dei farmaci già in circolazione.

Tale ente, poi, è investito anche del compito di esprimere le proprie raccomandazioni in relazione alle *procedure di deferimento* (c.d. *Referral procedures*) promosse ad iniziativa della Commissione o di uno Stato membro circa questioni specifiche relative alla sicurezza dei farmaci in circolazione.

Questi procedimenti di deferimento sono previsti normativamente e vengono suddivisi in diverse tipologie⁵⁰.

Essi possono riguardare sia questioni di sicurezza e qualità del farmaco, sia altre problematiche relative alla produzione, alla efficacia ovvero alla somministrazione del medicinale alla popolazione pediatrica.

⁴⁷ Art. 61 bis (6)

⁴⁸ Art. 5(2) del Regolamento 726/2004/CE.

⁴⁹ Cfr. per il livello nazionale già l'art. 8 (3, *i bis*) della Direttiva 2001/83/CE ed ora, per tutto l'ambito europeo, il quindicesimo considerando del Regolamento di esecuzione 520/2012/UE della Commissione, in data 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio; cfr. altresì le *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V - Risk management systems* (Rev 1) - Heads of Medicines Agencies, doc. ref. EMA/838713/2011 Rev 1, in data 15 aprile 2014 reperibile on line al sito web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113

⁵⁰ Cfr. a proposito il sito web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0

Infine, le raccomandazioni del PRAC vengono prese in considerazione dal Gruppo di coordinamento per i procedimenti di AIC di mutuo riconoscimento e decentralizzati (CMDh)⁵¹, che verranno presi specificamente in considerazione nel proseguo del lavoro.

1.4. Sulla accessibilità delle valutazioni del CHMP e dei clinical reports.

Il Comitato per i medicinali per uso umano, per ogni medicinale autorizzato con procedura centralizzata, pubblica un rapporto europeo sulla valutazione del farmaco (c.d. EPAR - *European public assessment report*).

In tali rapporti⁵² vengono illustrate le motivazioni di ordine tecnico-scientifico su cui l'approvazione del prodotto farmaceutico si fonda e viene altresì fornito un sintetico sommario di riepilogo del prodotto.

La validità scientifica degli scrutini in esame, peraltro, viene confermata tramite meccanismi di *peer-review* interno all'Amministrazione.

In materia di trasparenza⁵³ circa le valutazioni di controllo autorizzativo dell'EMA, a far data dal 1 gennaio 2015, l'Agenzia ha rinnovato la propria politica in relazione alla pubblicazione dei dati relativi alla sperimentazione clinica dei medicinali⁵⁴, destinata ad affiancare quella emessa nel 2010⁵⁵, già vigente l'art. 42 della Carta dei diritti fondamentali UE ed il Regolamento n. 1049/2001/CE in data 30 maggio 2001, relativo all'accesso del pubblico ai documenti del Parlamento europeo, del Consiglio e della Commissione.

Secondo le disposizioni di quest'ultimo Regolamento, posto il generale principio di

⁵¹ Il Gruppo di coordinamento, stabilito nel 2005 in sostituzione del c.d. *Mutual Recognition Facilitation Group* e formato da rappresentanti dei diversi Stati membri. Esso esamina le problematiche di coordinazione delle AIC dei medicinali relative ad almeno due Stati membri così come le questioni circa la loro possibile variazione. Il suo intervento è funzionale a dirimere, tendenzialmente entro 60 giorni, le controversie che possano insorgere tra Stati membri in relazione alle valutazioni dei rischi potenziali gravi alla salute pubblica connesse con il rilascio dell'autorizzazione. Sito web <http://www.hma.eu/cmdh.html>.

⁵² Reperibili on line al sito web dedicato http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.

⁵³ Cfr. in merito la pagina web istituzionale dell'Agenzia europea dei medicinali sul sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000526.jsp&mid=WC0b01ac0580789730.

⁵⁴ Cfr. S. HAUBENREISSER, M. HARVEY-ALLCHURCH, *op. cit.*, p. 32

⁵⁵ Cfr. *EMA Policy on Access to documents 2010* - Policy 0043 - on line all'indirizzo web http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf

libero accesso a tutti i documenti delle istituzioni comunitarie⁵⁶, sono state delineate anche specifiche ipotesi eccezionali in relazione alle quali tale diritto di accesso è escluso.

In particolare ciò si verifica nei casi previsti ai paragrafi 1 e 2 dell'art. 4 del Regolamento in esame, tra i quali è contemplata anche la necessità di *“tutelare gli interessi commerciali di una persona fisica o giuridica, ivi compresa la proprietà intellettuale”*.

A questo proposito, infatti, occorre far notare che la disciplina dell'accesso ai dati delle sperimentazioni comporta un delicato bilanciamento di diversi interessi coinvolti nello sviluppo e nel controllo clinico della produzione farmaceutica⁵⁷.

Tra gli interessi più rilevanti se ne possono rinvenire almeno quattro di particolare pregnanza e che possono presentare profili di reciproco conflitto.

Da un lato, infatti, oltre all'interesse alla tutela della salute dei pazienti, in particolare nella declinazione della tutela dell'integrità psicofisica, sussiste l'interesse all'autodeterminazione consapevole dei soggetti coinvolti nella sperimentazione, affinché possano formare il loro consenso liberamente nella piena consapevolezza degli effetti positivi, di quelli negativi e dei rischi implicati nel trattamento.

Dall'altro sussiste un interesse di rilievo generale alla formazione, all'accrescimento ed alla divulgazione dei risultati dei test clinici così da consentire effettivamente alla sperimentazione di contribuire al progresso scientifico globale, scongiurando peraltro la ripetizione di onerosi controlli clinici infruttuosi.

Inoltre, è presente l'interesse dell'impresa farmaceutica che sviluppa il prodotto alla segretezza e preservazione delle informazioni ottenute con la ricerca.

La ditta sponsorizzante, infatti, ottiene remunerazione, finanziamento ed incentivo alla propria attività di ricerca farmaceutica dallo sfruttamento temporaneo dei

⁵⁶ Cfr. in particolare il Considerando 11 del Regolamento 1049/2001 *“In linea di principio, tutti i documenti delle istituzioni dovrebbero essere accessibili al pubblico. Tuttavia, taluni interessi pubblici e privati dovrebbero essere tutelati mediante eccezioni. Si dovrebbe consentire alle istituzioni di proteggere le loro consultazioni e discussioni interne quando sia necessario per tutelare la propria capacità di espletare le loro funzioni. Nel valutare le eccezioni, le istituzioni dovrebbero tener conto dei principi esistenti nella legislazione comunitaria in materia di protezione dei dati personali, in tutti i settori di attività dell'Unione.”*

⁵⁷ Di recente sulla problematica dell'accesso ai dati delle sperimentazioni cliniche in possesso dell'Amministrazione e dell'industria farmaceutica F. PAVAN, *L'attività di bilanciamento nella sperimentazione farmacologica: condotte che ne possono pregiudicare il risultato*, in *BioLaw Journal - Riv. di BioDiritto*, 1, 2015, p. 18 e ss

brevetti sui medicinali sviluppati⁵⁸.

Secondo la disciplina vigente in passato, il bilanciamento tra tali interessi veniva realizzato con un regime tendenzialmente di favore per le imprese che, una volta fornite le informazioni utili all'Amministrazione di controllo, potevano confidare nella loro non divulgazione, se non occasionale e comunque frammentaria⁵⁹.

Secondo la nuova disciplina⁶⁰, tratteggiata sulla scorta delle disposizioni recate dal nuovo Regolamento n. 536/2014/UE relativo alle sperimentazioni cliniche⁶¹, la pubblicazione dei *reports*⁶² relativi alla sperimentazione clinica dei farmaci costituisce un passaggio di cruciale rilievo nel più generale obiettivo di tutela e promozione della salute pubblica attuata secondo politiche di *good governance*⁶³.

⁵⁸ Cfr. in particolare sulle diverse finalità dei diritti patrimoniali connessi al brevetto già Corte Cost., 20 marzo 1978, n. 20.

⁵⁹ F. PAVAN, *op. cit.*, p. 16 che richiama peraltro, anche la “*Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency*”, reperibile on line all’indirizzo <http://www.ombudsman.europa.eu/cases/decision.faces/en/5459/html.bookmark>, relativa ad una vertenza tra dei ricercatori del Nordic Cochrane Centre e l’EMA in merito all’accesso ai reports dello studio clinico e dei corrispondenti protocolli sperimentali relativi ad alcuni farmaci anti obesità.

In particolare i ricercatori sostenevano la necessità di sottoporre a scrutinio imparziale la documentazione fornita dall’applicante per il rilascio dell’AIC in virtù della discrepanza, diffusamente riscontrata, tra i reports degli studi e i risultati effettivi delle sperimentazioni cliniche.

In questo caso l’EMA rispose negando l’accesso ai dati riferendosi, appunto, alla necessità di tutelare gli interessi commerciali dell’applicante in base al par. 2 (1), art. 4 del Regolamento 1049/2001 citato. Dopo che l’Ombudsman ebbe esaminato la documentazione interessata tramite i propri funzionari riscontrando l’assenza di informazioni di concreto interesse commerciale per l’applicante, l’Ombudsman ottenne conclusivamente l’accesso alla documentazione; cfr. a proposito P. C. GÖTZSCHE, A. W. JØRGENSEN, *Opening up data at the European Medicines Agency*, in *BMJ*, 342, 2011, p. 2686; E. JACKSON, *op. cit.*, p. 84-85.

⁶⁰ Cfr. *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use - Policy 0070 - adottata in data 2 ottobre 2014 ed in vigore dal 1 gennaio 2015*, doc. ref. EMA/240810/2013, on line all’indirizzo web http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf.

⁶¹ Cfr. in particolare il suo Considerando 68 secondo il quale: “*Ai fini del presente regolamento in generale, i dati inclusi in un rapporto su uno studio clinico non dovrebbero essere considerati informazioni commerciali di carattere riservato se l’autorizzazione all’immissione in commercio è già stata concessa, se la procedura per la concessione dell’autorizzazione all’immissione in commercio si è già conclusa oppure se una domanda di autorizzazione all’immissione in commercio è stata ritirata. Inoltre, non dovrebbero essere in generale considerati di carattere riservato le principali caratteristiche di una sperimentazione clinica, la conclusione sulla parte I della relazione di valutazione per l’autorizzazione di una sperimentazione clinica, la decisione riguardante l’autorizzazione a una sperimentazione clinica, la modifica sostanziale di quest’ultima e i relativi risultati, ivi incluse le ragioni dell’interruzione temporanea e della conclusione anticipata.*”

⁶² Per reports, secondo le definizioni fornite dalla *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use - Policy 0070*, devono intendersi “*the clinical overviews (module 2.5), the clinical summaries (module 2.7) and the clinical study reports (module 5, “CSR”), together with appendixes to the CSRs no. 16.1.1, 16.1.2 and 16.1.9 which are accessible via the EMA website as a result of the implementation of the Policy.*”

⁶³ Cfr. art. 15 del TFUE.

CAPITOLO II

La disciplina di tali pubblicazioni, che riguardano soltanto i dati delle sperimentazioni successive al 1 gennaio 2015⁶⁴ e relativi ai procedimenti di autorizzazione centralizzata⁶⁵, si propone, anzitutto, come obiettivi primari quello di assicurare lo scrutinio pubblico e lo sfruttamento delle conoscenze acquisite nelle nuove prove sperimentali⁶⁶.

Inoltre, essa è strutturata sia per assicurare l'anonimato e la protezione dei dati personali dei soggetti del trial clinico, in conformità al Regolamento n. 45/2001/CE e alla Direttiva 95/46/EC, sia per proteggere i processi valutativi dell'Agenzia stessa e della Commissione europea da ingerenze indebite esterne e disfunzionali rispetto alla preminente cura della salute pubblica sulla base di validi studi scientifici.

Infine, tra gli obiettivi espressamente contemplati nella disciplina in esame sono ricompresi quello diretto a garantire i futuri investimenti nella ricerca e sviluppo farmaceutico, peraltro precipuamente assicurata tramite la tutela delle informazioni commerciali confidenziali (CCI).

A questo proposito nella stessa Policy 0070 viene espressamente previsto che, “...in general, however, clinical data cannot be considered CCI. The Agency acknowledges that there are limited circumstances where information could constitute CCI.”⁶⁷

La Policy in esame predispone due modalità di accesso informatizzato ai *clinical reports*: uno informale, aperto a chiunque che consente la mera visualizzazione delle informazioni senza possibilità né di stamparle né di scaricarle, ed uno riservato al personale accademico o ricercatore al quale viene consentita, previa registrazione ed identificazione delle utenze, l'utilizzo completo delle informazioni a scopi non

⁶⁴ Pare opportuno evidenziare, tuttavia, che circa l'80% dei medicinali attualmente oggetto di prescrizione medica hanno ottenuto l'AIC almeno un decennio fa. Cfr. a proposito F. PAVAN, *op. cit.*, p. 22 la quale in merito cita B. GOLDACRE, *Are clinical trial data shared sufficiently today? No*, in *BMJ*, 347, 2013.

⁶⁵ Cfr. il Punto 2 - *Scope* - della Policy 0070 sopra citata;

⁶⁶ Cfr. il Punto 4.1. - *Objectives of the policy* - della Policy 0070 sopra citata secondo il quale in particolare: “A high degree of transparency will take regulatory decision-making one step closer to EU citizens, and promote better-informed use of medicines. In addition, the Agency takes the view that access to clinical data will benefit public health in future. The policy has the potential to make medicine development more efficient by establishing a level playing field that allows all medicine developers to learn from past successes and failures. Furthermore, it will enable the wider scientific community to make use of detailed clinical data to develop new knowledge in the interest of public health. Access to clinical data will allow third parties to verify the original analysis and conclusions, to conduct further analyses, and to examine the regulatory authority's positions and challenge them where appropriate.”

⁶⁷ Cfr. il Punto 4.1. - *Objectives of the policy - Protecting commercially confidential information* (CCI).

commerciali.

Per quanto riguarda in particolare la gestione delle informazioni commerciali confidenziali nei casi in cui i dati dei *clinical reports* siano a proposito rilevanti, la Policy consente di sottrarle alla pubblicazione secondo un processo di revisione che può essere instaurato ad iniziativa dell'Agenzia o della ditta farmaceutica.

In quest'ultimo caso, la revisione della documentazione da parte dell'Agenzia avviene previa consultazione e in contesto con l'applicante.

Ad ogni modo, la revisione della documentazione deve riguardare soltanto gli elementi di essa che possano essere qualificati come informazioni commerciali confidenziali (CCI) ai sensi dell'allegato 3 della Policy in esame.

In particolare, come si apprende dai prospetti allegati alla Policy 0070, al momento della produzione di una istanza di AIC, l'applicante può sottoporre all'Amministrazione due versioni del clinical report annesso alla domanda: uno completo di ogni informazione ed uno, invece, redatto in modo da escludere le informazioni ritenute confidenziali destinato alla pubblicazione nella banca dati accessibile al pubblico.

Nel caso in cui l'Agenzia non concordi con il soggetto privato in merito alle revisioni effettuate, si instaura un processo consultivo utile a conciliare le rispettive posizioni.

Secondo il disposto della Policy, infine, la valutazione sulle informazioni funzionale ad escluderne la pubblicazione deve tenere conto degli argomenti forniti dall'applicante in relazione a diversi elementi di rilievo come, ad esempio, la natura del prodotto medicinale e l'innovatività del farmaco nel panorama terapeutico disponibile.

* * *

Descritti sinteticamente questi caratteri dell'organizzazione amministrativa di livello sovranazionale e discusso parzialmente anche il tema della pubblicità dei dati, occorre ora proseguire lo sviluppo dello studio estendendone la trattazione all'altro livello nazionale del *network* amministrativo di controllo integrato europeo dei medicinali.

2.1. Elementi dell'apparato nazionale italiano del controllo sui farmaci.

Come è stato già considerato nell'introduzione storica del presente studio, la situazione del mercato e dell'ordinamento farmaceutico italiano presentano inizi e dinamiche di sviluppo peculiari.

Originato da una prospettiva improntata per lo più al modello ministeriale cavouriano⁶⁸, poi progressivamente evoluto con radicali riforme legislative anche per accogliere le istanze di armonizzazione ed integrazione europea, l'apparato amministrativo italiano di controllo dei prodotti farmaceutici presenta caratteri sia tradizionali che innovativi⁶⁹.

In esso, infatti, convivono elementi dell'amministrazione storica, generalmente preposti a funzioni di sorveglianza, non direttamente gestionale, ed enti regolatori e di controllo farmaceutico, di derivazione sovranazionale, operanti invece secondo le logiche del *network* di gestione amministrativa internazionale.

In questo quadro variegato di enti e riforme⁷⁰, ad esempio, il Ministero della sanità, già dopo la legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale⁷¹ veniva, prima, ristrutturato⁷², poi, nuovamente denominato Ministero della salute⁷³, quindi accorpato al Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali⁷⁴, ed infine reso nuovamente autonomo⁷⁵.

Ad un livello generale, in virtù dell'art. 47-ter, co. 1 *b*) del Decreto Legislativo n. 300 del 1999, il Ministero della salute veniva incaricato di svolgere le funzioni di spettanza statale nell'area relativa alla tutela della salute umana e sanità veterinaria, in particolare, effettuando controlli e vigilando sui farmaci, sulle sostanze e sui prodotti destinati all'impiego in medicina e sull'applicazione delle biotecnologie.

⁶⁸ Nel periodo successivo all'unificazione italiana, con la L. 22 dicembre 1888 (c.d. L. Crispi), le competenze nel settore sanitario furono attribuite al Ministero dell'Interno, Direzione generale della sanità pubblica e poi, dopo la seconda guerra mondiale, per tredici anni, all'Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità (ACIS) di diretta dipendenza della Presidenza del Consiglio dei Ministri, fino alla istituzione, con la L. 13 marzo 1958, n. 296, del Ministero della sanità - P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *Legislazione farmaceutica*, Milano, 2015, p. 99; cfr. anche per una analisi generale e storica dell'ordinamento della sanità R. FERRARA, *L'ordinamento della sanità*, Torino 2007, p. 41 e ss. e 113 e ss.

⁶⁹ Come si ricava dalla descrizione degli Organi centrali dell'Amministrazione sanitaria nazionale in P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *op. cit.*, p. 99 e ss.;

⁷⁰ Cfr. per una sintesi schematica sull'argomento P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *op. cit.*, p. 99 e ss.

⁷¹ Legge 23 dicembre 1978, n. 833.

⁷² Decreto legislativo n. 266 del 30 giugno 1993 e successivi regolamenti - DPR 7 dicembre 2000.

⁷³ Decreto Legislativo n. 300 del 30 luglio 1999 e Decreto Ministeriale 12 settembre 2003.

⁷⁴ Legge n. 121 del 2008.

⁷⁵ Legge 13 novembre 2009, n. 172.

Secondo l'impianto delineato dal citato DLgs 300/1999, le aree funzionali del Ministero della salute erano ripartite in quattro dipartimenti.

Tale organizzazione è stata recentemente modificata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri n. 59 del 2014 che ha sostituito tale strutturazione dipartimentale con dodici Direzioni Generali coordinate dal Segretario Generale.

Tra queste, in particolare, si indicano quella relativa alla ricerca e all'innovazione in materia sanitaria e quella della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali che provvede, tra l'altro, al coordinamento, alla progettazione, allo sviluppo e alla gestione delle attività di informazione e comunicazione istituzionale.

Inoltre, tra le Direzioni Generali è compresa anche quella della vigilanza sugli enti e sulla sicurezza delle cure che, tra l'altro, provvede, in accordo con le Direzioni Generali competenti per materia, alla vigilanza sull'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), così come sull'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁷⁶.

Quest'ultimo, che trova la propria regolamentazione organizzativa, da ultimo, nel Decreto Legislativo 28 giugno 2012, n. 106⁷⁷, recante la riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della salute, è dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile e svolge funzioni di ricerca, di controllo, di sperimentazione e di formazione circa questioni attinenti la salute pubblica⁷⁸.

L'ISS è il principale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, di cui si avvale sia l'Amministrazione centrale che quella regionale e locale per realizzare *“la simbiosi operativa tra attività di ricerca e attività di servizio”* unendo *“l'eccellente livello di ricerca con adeguato servizio allo Stato, all'UE, ma soprattutto alle Regioni e alle ASL”*⁷⁹.

Dal punto di vista organizzativo, mentre l'ambito tecnico-scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità è articolato in sette dipartimenti, sei centri nazionali e due servizi

⁷⁶ Cfr. l'art. 8 del Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri n. 59/2014.

⁷⁷ E la cui denominazione risale al Testo Unico delle Leggi Sanitarie del 1934 (T.U.L.S. - R.D. 27 luglio 1934, n. 1265).

⁷⁸ Cfr. a questo riguardo il D.P.R. 20 gennaio 2001, n. 70 recante il *Regolamento di organizzazione dell'ISS, a norma dell'art. 9 del D.Lgs. 29 ottobre 1999, n. 419* ed il successivo Decreto presidenziale 24 gennaio 2003 e ss. mm. ii. *Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS*; P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *op. cit.*, p. 133 e ss.; cfr. anche il sito istituzionale <http://www.iss.it>.

⁷⁹ Così il *Piano delle performance 2013 - 2015 dell'Istituto Superiore di Sanità*, p. 15.

tecnico-scientifici, quello tecnico-amministrativo si articola in due direzioni centrali di livello dirigenziale generale⁸⁰.

Per quanto attiene, in generale, la dimensione funzionale, l'ISS, oltre a svolgere direttamente attività di ricerca nell'ambito delle materie del Piano Sanitario Nazionale, anche in collaborazione con le strutture del Servizio sanitario nazionale, stipula convenzioni ed accordi per la cooperazione scientifica con enti, pubblici e privati, sia nazionali che esteri od internazionali⁸¹.

L'ISS, inoltre, è incaricato dell'effettuazione dei controlli scientifici ed accertamenti ispettivi pertinenti sia le proprie attività funzionali che quelli richiesti da altri enti istituzionali, come il Ministero della Salute, le Regioni o l'AIFA⁸².

Infatti, l'*Agenzia Italiana del Farmaco* per il compimento dei controlli sulla produzione⁸³ e l'esecuzione dell'istruttoria per il rilascio del titolo per la commercializzazione dei medicinali⁸⁴ si può avvalere, oltre che del proprio personale, anche di quello dell'ISS, il quale offre la propria attività consultiva tecnico-scientifica, peraltro, anche in sede di farmacovigilanza⁸⁵.

⁸⁰ *Piano delle performance 2013 - 2015 dell'Istituto Superiore di Sanità*, p. 16.

⁸¹ *Piano delle performance 2013 - 2015 dell'Istituto Superiore di Sanità*, p. 5.

⁸² In merito alla quale si rinvia al prossimo sotto paragrafo; *Piano delle performance 2013 - 2015 dell'Istituto Superiore di Sanità*, p. 5.

⁸³ Cfr. D.Lgs. 24 aprile 2006 n. 219 - *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE*, pubblicato nella G. U. 21 giugno 2006, n. 142, S.O., ed in particolare il comma 1, lett. b), ed i commi 11 e 12 dell'art. 53 - *Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti* per i quali: "11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA può avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unità sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.

12. Alle ispezioni delle aziende o laboratori di produzione o preparazione di medicinali per terapia genica, terapia cellulare, di medicinali contenenti organismi geneticamente modificati, di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, di medicinali immunologici, nonché di radiofarmaci, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanità in possesso di specifica esperienza nel settore."

⁸⁴ Cfr. D.Lgs. 24 aprile 2006 n. 219, art. 30 - *Istruttoria della domanda*: "Ai fini della istruttoria della domanda ... l'AIFA: ... b) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità, quale laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, per accertare che i metodi di controllo impiegati dal produttore e descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera i), sono soddisfacenti..."

⁸⁵ D.Lgs. 24 aprile 2006 n. 219, art 129 - *Sistema nazionale di farmacovigilanza* in forza del quale, l'AIFA, nel proprio ruolo di capo del sistema nazionale di farmacovigilanza, tra l'altro, "c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia".

Sempre nello svolgimento della propria attività consultiva tecnico-scientifica per la *governance* sui prodotti medicinali, l'ISS viene altresì coinvolto nel controllo di stato dei medicinali immunologici, i quali vengono vagliati, prima della loro distribuzione, lotto per lotto⁸⁶.

2.2. Sull'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA

Nelle dinamiche di riforma sopra richiamate, già con l'entrata in vigore del Decreto Legislativo 30 giugno 1993, n. 266, in data 18 agosto 1993, veniva istituita presso l'allora Ministero della Sanità, la Commissione Unica del Farmaco.

Essa allora già si connotava per la sua peculiarità funzionale, non solo di carattere tecnico-scientifico consultivo ma, altresì, di raccordo e conformità delle specialità medicinali con i requisiti richiesti dalle *disposizioni di legge e dalle direttive emanate dalla Comunità europea*⁸⁷.

Successivamente, a decorrere dal 1 gennaio 2004, veniva istituita l'AIFA per la garanzia dell'unitarietà delle attività in materia farmaceutica ed al fine di favorire in Italia gli investimenti nella ricerca e nello sviluppo⁸⁸.

Essa veniva altresì sottoposta all'indirizzo ed alla vigilanza del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze⁸⁹.

In base al comma terzo dell'art. 48 del DL 269/2003 che la istituisce, l'Agenzia, che

⁸⁶ Cfr. gli artt. 138 e 139 del D.Lgs. 24 aprile 2006 n. 219.

⁸⁷ Cfr. l'art. 7 del DLgs 30 giugno 1993, n. 266 secondo il quale "Presso il Ministero della sanità è costituita la commissione unica del farmaco, che provvede a: a) valutare la rispondenza delle specialità medicinali ai requisiti richiesti dalle disposizioni di legge e dalle direttive emanate dalla Comunità europea ed esprimere pareri sulle procedure comunitarie per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci; b) esprimere parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali e sulla compatibilità finanziaria delle prestazioni farmaceutiche e, a richiesta del Ministro della sanità, parere su tutte le questioni relative alla farmaceutica; dare indicazioni di carattere generale sulla classificazione dei medicinali, secondo il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539. La commissione unica del farmaco è nominata con decreto del Ministro della sanità e presieduta dal Ministro stesso o dal vice presidente da lui designato ed è composta da dodici esperti, di documentata competenza scientifica nel campo delle scienze mediche, biologiche e farmacologiche, di cui sette nominati dalla Conferenza dei presidenti delle regioni e delle province autonome e cinque nominati dal Ministro della sanità. La commissione dura in carica due anni ed i componenti possono essere confermati una sola volta. Sono inoltre componenti di diritto il dirigente del dipartimento competente per materia ed il direttore dell'Istituto superiore di sanità o un direttore di laboratorio da quest'ultimo designato. La commissione può invitare a partecipare alle sue riunioni esperti nazionali e stranieri."

⁸⁸ Con l'art. 48 - *Tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica* del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, poi convertito in Legge 24 novembre 2003, n. 326 recante Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici.

⁸⁹ Disposizione poi confermata con gli artt. 4 e 22 del Decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245.

CAPITOLO II

ha sede in Roma, è dotata di personalità giuridica di diritto pubblico e di autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale.

In generale, la stessa veniva investita, oltre che dei compiti analiticamente individuati al successivo comma 5⁹⁰, anche dei compiti e delle funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome nelle materie delle politiche per il farmaco con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende in ricerca e sviluppo, alla produzione, alla distribuzione, alla informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione, al monitoraggio del consumo, alla sorveglianza sugli effetti avversi, alla rimborsabilità e ai prezzi.

Tale vocazione è stata confermata e rafforzata successivamente anche con il Decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni intervenute, così come dalla Delibera in data 19 maggio 2005, n. 13⁹¹ e dal Regolamento 31 ottobre 2009⁹², recante disposizioni di organizzazione, amministrazione ed ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco.

La medesima Agenzia, inoltre, in forza delle disposizioni di cui al Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, peraltro, è investita della funzione di adottare o

⁹⁰ Sembra assai opportuno porre in evidenza i seguenti: “L’Agenzia svolge i compiti e le funzioni della attuale Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici. In particolare all’Agenzia, nel rispetto degli accordi tra Stato e Regioni relativi al tetto programmato di spesa farmaceutica ed alla relativa variazione annua percentuale, è affidato il compito di:...

c) - provvedere entro il 30 settembre di ogni anno, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa di cui al comma 1, a redigere l’elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale, sulla base dei criteri di costo-efficacia in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata nei vigenti documenti contabili di finanza pubblica, nonché, in particolare, il rispetto dei livelli di spesa definiti nell’Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano in data 8 agosto 2001, pubblicato nella G.U. del 6 settembre 2001;

d) - prevedere, nel caso di immissione di nuovi farmaci comportanti, a parere della struttura tecnico scientifica individuata dai decreti di cui al comma 13, vantaggio terapeutico aggiuntivo, in sede di revisione ordinaria del prontuario, una specifica valutazione di costo-efficacia, assumendo come termini di confronto il prezzo di riferimento per la relativa categoria terapeutica omogenea e il costo giornaliero comparativo nell’ambito di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche, prevedendo un premio di prezzo sulla base dei criteri previsti per la normativa vigente, nonché per i farmaci orfani;

e) - provvedere alla immissione di nuovi farmaci non comportanti, a parere della predetta struttura tecnico scientifica individuata dai decreti di cui al comma 13, vantaggio terapeutico, in sede di revisione ordinaria del prontuario, solo se il prezzo del medesimo medicinale è inferiore o uguale al prezzo più basso dei medicinali per la relativa categoria terapeutica omogenea...”

Sulla questione, inoltre, si segnala disposizioni di modifica apportate dall’art. 9 ter, comma 10 ed 11, della L. 6 agosto 2015, n. 125 che dispongono in merito all’obbligo di rinegoziazione tra AIFA e aziende farmaceutiche dei contratti di fornitura dei medicinali equivalenti, e non, a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

⁹¹ Pubblicata, per comunicato, nella Gazz. Uff. 29 giugno 2005, n. 149.

⁹² In Gazzetta Ufficiale 31 ottobre 2009, n. 254.

rifiutare l'autorizzazione al commercio dei medicinali, così come l'autorizzazione alla loro produzione ed importazione nonché, con l'ausilio tecnico-scientifico dell'ISS, al compimento delle funzioni di controllo ed ispettive sui medicinali⁹³.

Inoltre, le competenze che erano conferite dal Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 in materia di sperimentazione clinica dei medicinali al ISS sono state trasferite, a decorrere dal 14 settembre 2012, all'AIFA con Determina n. 1/2013, di questa medesima, in data 7 gennaio 2013⁹⁴.

Tale Agenzia, infine, in forza del Decreto del Ministero della Salute 27 aprile 2015, è, altresì, investita della competenza al controllo ed al rilascio delle autorizzazioni ai clinical trials dei medicinali sperimentali.

In forza di tali discipline il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco è essenzialmente orientato alla tutela efficiente della salute nel contenimento dei costi pubblici⁹⁵.

Tale obiettivo viene perseguito, in particolare, da un lato, con la predisposizione di un sistema unitario omogeneo di accesso e consumo sicuro dei prodotti farmaceutici sul mercato, siano essi ordinari, innovativi od orfani, e, dall'altro, con il mantenimento ed il rafforzamento del network amministrativo di controllo dei medicinali con l'EMA e le altre Autorità nazionali competenti, nelle due dimensioni gestionali dei procedimenti autorizzativi e della farmacovigilanza.

L'operato dell'AIFA è retto in base ai principi di legalità, imparzialità e trasparenza, e secondo criteri di efficienza, economicità ed efficacia nonché di leale collaborazione con le regioni, assicurando il costante raccordo con le competenti strutture dei servizi sanitari regionali⁹⁶.

Allo scopo di assicurare l'attuazione dell'indirizzo dell'Amministrazione ministeriale da parte dell'Agenzia, il Ministro della salute stipula con quest'ultima una

⁹³ Cfr. art. 6 e ss. del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

⁹⁴ Legge 8 novembre 2012, n. 189 di conversione in legge, con modificazioni, del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute, che modifica l'art. 12 del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, attribuendo all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto Superiore di Sanità.

⁹⁵ Cfr. a questo proposito, in particolare, già il quinto comma dell'art. 48 del DI 269/2003 riportato poc'anzi in nota e l'art. 9 ter, comma 10 ed 11, della L. 6 agosto 2015, n. 125 ivi menzionato.

⁹⁶ Decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, art. 2 come modificato dal comma 1 dell'art. 2, D.M. 29 marzo 2012, n. 53.

convenzione di durata triennale, per la definizione degli obiettivi e dei correlati risultati per diverse tematiche di interesse.

Esse sono relative nello specifico: *i)* al mantenimento dell'unitarietà del sistema farmaceutico per assicurare l'accesso e l'impiego sicuro ed appropriato dei medicinali *ii)* al rafforzamento dei rapporti con le Autorità degli altri Paesi e con l'EMA, *iii)* alla realizzazione di programmi di farmacovigilanza attiva, di attività di informazione indipendente e di ricerche comparative sui farmaci atti a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo⁹⁷.

2.3. Sulla strutturazione interna, sui meccanismi e sui compiti dell'AIFA.

Secondo il dettato del Regolamento di organizzazione interna dell'AIFA, di cui all'avviso di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 22 in data 28 gennaio 2015⁹⁸, l'Agenzia si compone di diciotto Uffici dirigenziali non generali e di quattordici Unità dirigenziali non generali.

In particolare, tra gli Uffici dirigenziali non generali quattordici sono raggruppati nell'ambito di cinque Aree tecnico-scientifiche e di un'Area di Coordinamento degli Affari Amministrativi, in modo da assicurare e garantire la completezza, l'unitarietà e l'integrità dei processi decisionali e dei provvedimenti connessi alle funzioni istituzionali di competenza dell'Agenzia.

Tra le Unità dirigenziali non generali, invece, una in particolare è preposta ai rapporti internazionali.

Nello specifico essa cura le relazioni con l'EMA e con le altre Autorità regolamentari ed inoltre rafforza i rapporti e coordina le attività con gli organismi dell'EMA e degli altri Paesi, assicura la presenza qualificata di funzionari dell'AIFA agli organismi dell'EMA e delle altre Agenzie regolamentari.

Per quanto attiene, per così dire, più specificamente la dimensione operativa dell'organizzazione di precipuo rilievo per la presente trattazione, essa rispecchia le dinamiche procedurali ed è suddivisa in tre Aree: quella di *Pre - Autorizzazione*, quella di *Registrazione* ed infine quella di *Vigilanza Post Marketing*⁹⁹.

⁹⁷ Art. 4, co. 3, Decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245.

⁹⁸ Reperibile all'indirizzo web http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Regolamento_AIFA.pdf

⁹⁹ Rispettivamente artt. 5, 6 e 7 del Regolamento di organizzazione indicato.

A loro volta, mentre ognuna delle prime due Aree sono organizzate in due Uffici di livello dirigenziale non generale, la terza, invece, si articola in tre di questi Uffici.

Nell'Area *Pre Autorizzazione* il primo Ufficio è investito, tra le altre, delle funzioni relative alla normazione e linee guida sulla sperimentazione clinica dei farmaci, alla promozione ed il coordinamento della ricerca clinica, anche svolta in collaborazione pubblico-privata, nonché all'osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni cliniche (OsSC).

Il secondo invece si occupa fundamentalmente delle attività ispettive di buona pratica clinica (GCP).

Le attività dei due Uffici, peraltro, sono coordinate dal Dirigente preposto all'Ufficio Ricerca e sperimentazione clinica che propone annualmente al Direttore generale gli indirizzi sulle attività da svolgere afferenti la propria Area per la definizione degli orientamenti e degli obiettivi assegnati annualmente dal Direttore Generale ai dirigenti.

Per quanto riguarda, invece, la seconda Area *Registrazione*, il primo dei due Uffici di livello dirigenziale non generale è investito delle funzioni relative alla valutazione ed autorizzazione dei medicinali.

Il secondo Ufficio di Assessment europeo, invece, è incaricato della *i)* valutazione dei dossier nella fase pre-registrazione del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), *ii)* delle attività istruttoria e di supporto nell'ambito delle procedure di registrazione in cui l'Italia è Rapporteur o Co-Rapporteur e, infine, del *iii)* supporto alle attività presso il CHMP e dell'EMA.

Lo svolgimento delle funzioni di questi due Uffici, inoltre, è supportato da un'ulteriore unità dirigenziale di consulenza scientifica.

Anche per quest'Area, il Dirigente preposto all'Ufficio Valutazione e Autorizzazione coordina le attività afferenti l'Area Registrazione proponendo al Direttore generale gli indirizzi sulle attività annuali da svolgere relative alla propria Area.

Da ultima, infine, l'Area *Vigilanza Post Marketing* è articolata in tre Uffici di livello dirigenziale non generale investiti rispettivamente delle funzioni *i)* di farmacovigilanza, *ii)* di controllo sui prodotti e sulla contraffazione ed infine *iii)* dell'informazione medico scientifica.

CAPITOLO II

Anche qui il Dirigente preposto all'Ufficio di farmacovigilanza coordina le attività afferenti l'Area Vigilanza Post Marketing con il Direttore generale.

In ragione delle peculiarità del sistema sanitario nazionale italiano, l'Agenzia del Farmaco, fin dalla sua costituzione, è stata chiamata ad esercitare competenze funzionali, sia di *risk assessment* che di *risk management*, ulteriori rispetto a quelle dell'EMA, in particolare quelle correlate alla efficiente tutela della salute con attenzione al contenimento della spesa pubblica.

Infatti, in ragione anche del più specifico livello di amministrazione nazionale, oltre che una valutazione tecnico-scientifica sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, essa è chiamata anche a svolgere attività valutative (c.d. costo-efficacia) e operativo-gestionali di tipo tecnico concernenti i prezzi ed il rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale¹⁰⁰.

Per questa ragione le attività tecnico-scientifiche dell'AIFA vengono svolte da due enti collegiali istituzionalmente preposti alla cura delle due dimensioni coinvolte d'interesse pubblico della salute e sicurezza pubblica e del contenimento della spesa per il sistema sanitario nazionale.

Tali enti sono la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ed il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

L'organizzazione ed il funzionamento della Commissione e del Comitato sono state da ultimo disciplinate con il Regolamento di cui alla Delibera n. 7 in data 20 gennaio 2014 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA¹⁰¹.

Oltre ad attribuire alla Commissione l'esercizio delle funzioni già assegnate alla Commissione unica del farmaco, e quelle relative alle valutazioni già richiamate sopra di cui all'art. 48 comma 5 lettere *d*), *e*) ed *l*) del DI 269/2003, tra le più

¹⁰⁰ Cfr. l'art. 48 co. 33 del DI 30 settembre 2003, n. 269 secondo il quale "*dal 1 gennaio 2004 i prezzi dei prodotti rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale sono determinati mediante contrattazione tra Agenzia e Produttori secondo le modalità e i criteri indicati nella Delibera Cipe 1 febbraio 2001, n. 3, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 28 marzo 2001.*"; cfr. peraltro anche l'art. 1 del Regolamento 726/2004/CE secondo il quale "*... Le disposizioni del presente regolamento non pregiudicano le competenze delle autorità degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali o di inclusione dei medesimi nell'ambito d'applicazione dei regimi nazionali d'assicurazione contro le malattie o dei regimi di sicurezza sociale, in base a determinate condizioni sanitarie, economiche e sociali. In particolare, gli Stati membri possono scegliere fra gli elementi presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, le indicazioni terapeutiche e gli imballaggi che rientrano nei rispettivi regimi di previdenza e sicurezza sociale.*"

¹⁰¹ Reperibile on line all'indirizzo web http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Regolamento_CTS_CPR_102014.pdf

rilevanti funzioni specificamente assegnate alla Commissione Tecnico Scientifica sono enumerate, in particolare, quelle relative alla definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle loro successive revisioni ai fini della determinazione del regime di AIC, nonché quelle relative alle sperimentazioni cliniche ed alle valutazioni circa le attività di farmacovigilanza.

Tale ente, inoltre, è incaricato di esprimere, su richiesta del Direttore Generale o del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, il proprio parere in ordine a questioni tecnico-scientifiche di particolare rilevanza che possano essere oggetto di proposta anche da parte dei rappresentanti italiani del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA.

La Commissione può emettere pareri che, a seconda del contesto procedimentale, assumono valore meramente consultivo o giuridicamente vincolante.

Essa si riunisce almeno una volta al mese per la trattazione delle questioni in ordine del giorno e sulle quali delibera con voto palese in autonomia sia sul piano tecnico-scientifico che su quello regolamentare in forma collegiale a maggioranza dei presenti.

I partecipanti, inoltre, per poter deliberare validamente, devono rappresentare la maggioranza complessiva dei componenti della Commissione.

Ogni seduta può giovare, ai fini istruttori, ed in relazione alla specificità dell'argomento esaminato, tra l'altro, dell'ausilio di esperti e consulenti, dei competenti Uffici dell'AIFA, dei Segretariati di Supporto e di Coordinamento nonché di Comitati Consultivi.

A differenza della Commissione (CTS), il Comitato prezzi e rimborso (CRP) è investito, tra le altre, *i*) della istruzione della pratica negoziale dei prezzi dei farmaci, *ii*) di proporre accordi negoziali nella contrattazione con le imprese farmaceutiche, *iii*) di formulare pareri tecnici di natura farmaco-economica, tra i quali sono comprese anche le valutazioni relative al costo-efficacia e costo-utilità, in funzione del contenimento del tetto di spesa farmaceutica con monitoraggio periodico dello stesso.

CAPITOLO II

Tali pareri, in quanto atti istruttori, sono generalmente obbligatori ma non vincolanti per l'organo decidente e vengono assunti secondo le medesime norme disciplinari previste per la Commissione (CTS).

Secondo l'art. 12 del Regolamento in esame, l'Agenzia, alla conclusione dei procedimenti valutativi e deliberativi, consente l'accesso ai verbali sia della CTS che del CPR a coloro che dimostrano di averne un interesse giuridicamente tutelato diretto, concreto ed attuale.

Pare opportuno evidenziare, inoltre, che come per i componenti dei Comitati scientifici descritti dell'EMA, i componenti della CTS e del CPR devono dichiarare eventuali conflitti d'interesse, sia annualmente che ogni qualvolta intervenga una modifica rispetto a dichiarazione resa in precedenza.

La disciplina in esame, opportunamente, prevede che siano esclusi dalla partecipazione alle decisioni della CTS e del CPR, relative alla valutazione del medicinale, quei membri che abbiano collaborato allo studio, alla progettazione e allo sviluppo del medicinale oggetto di valutazione.

È altresì chiaramente escluso, a pena di segnalazione al Ministero della Salute per l'adozione degli opportuni provvedimenti disciplinari, che detti soggetti membri possano incontrarsi al di fuori delle strutture dell'Agenzia con rappresentanti od esponenti delle imprese farmaceutiche.

In conclusione a questa succinta descrizione degli organi dell'Agenzia, occorre richiamare, altresì, le funzioni di informazione pubblica¹⁰² che essa è incaricata di svolgere sia al fine di stabilire un rapporto fiduciario tra Istituzione e cittadini sia per promuovere la cooperazione tra le Associazioni dei professionisti sanitari, quelle dei farmacisti e dei Consumatori, nonché con le diverse Società Scientifiche interessate.

In particolare, inoltre, tale attività di gestione, produzione, controllo e scambio di informazioni assume un ruolo chiave nelle dimensioni delle banche dati che essa coopera a gestire e tramite le quali monitora ed analizza i dati sulle sperimentazioni cliniche approvate dai comitati etici locali nonché il consumo dei medicinali, sia a livello nazionale che a quello regionale e locale.

Peraltro, tali informazioni, incrociate con quelle ottenute tramite gli Osservatori e la *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*, consentono all'AIFA di integrare e arricchire

¹⁰² Per la descrizione che segue cfr. P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *op. cit.*, p. 139 e ss.

ulteriormente il quadro della vita e della interazione dei medicinali con la popolazione di riferimento.

Grazie all'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMED), infatti, l'AIFA può monitorare l'andamento di tutti i farmaci prescritti a carico del Servizio Sanitario Nazionale che poi viene altresì comunicato mensilmente alle Regioni secondo indicatori predeterminati di consumo e di spesa.

Tramite l'altro fondamentale Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC), accessibile ai Comitati etici, alle Regioni ed ai promotori, invece, controlla ed analizza tutte le sperimentazioni cliniche condotte nel territorio della Repubblica e redige il rapporto annuale sulla Sperimentazione Clinica in Italia.

In cooperazione e ad integrazione, infine, della già considerata banca dati europea *EudraVigilance*, la *Rete Nazionale di Farmacovigilanza* raccoglie tutte le segnalazioni delle reazioni avverse al fine di aggiornare costantemente il quadro ed il dossier dei singoli farmaci in relazione alla sussistenza della valutazione favorevole circa il bilanciamento rischi-benefici del medicinale¹⁰³.

In particolare, sempre in merito alla funzione di farmacovigilanza¹⁰⁴, successivamente all'introduzione della Direttiva n. 2010/84/UE e del Regolamento n. 1235/2010/UE, ed al fine di ottemperare agli obiettivi di maggior interconnessione, integrazione ed efficienza delle strutture di controllo delineati dalle *Guideline on good pharmacovigilance practice*¹⁰⁵, l'AIFA ha rivestito funzioni di coordinamento, di regolamentazione, con linee guida, e di monitoraggio delle strutture preposte al controllo dei medicinali sul mercato.

A livello nazionale, infatti, la rete di controllo coordinata dall'AIFA si compone essenzialmente di strutture locali (LRP) e di centri regionali di farmacovigilanza (RPCs) collegati con il sistema amministrativo delle regioni¹⁰⁶.

Le amministrazioni locali ed i centri regionali di farmacovigilanza compiono in questo apparato di controllo un ruolo fondamentale in quanto raccolgono

¹⁰³ C. MAZZITELLO, S. ESPOSITO, *op. cit.*, p. 26.

¹⁰⁴ Cfr. altresì in merito il Dlgs., 24 aprile 2006, n. 219, artt. 129 e ss., in particolare gli artt. 132 - 134.

¹⁰⁵ *Guideline on good pharmacovigilance practices: Module I-Pharmacovigilance systems and their quality systems*. EMA. February 2012 reperibile on line all'indirizzo web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_01451.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

¹⁰⁶ G. PIMPINELLA, L. TARTAGLIA, *Pharmacovigilance and the Italian Medicines Agency*, in *Jou. of Pharm. and Pharmacotherapeutics*, 4 (1), 2013, p. 4-6.

direttamente, elaborano e diffondono nel *network* di controllo le informazioni di livello locale in merito alle reazioni avverse riconducibili ai medicinali, abbinando tali dati a quelli relativi al monitoraggio del loro utilizzo a livello regionale¹⁰⁷.

Occorre infine menzionare che, a decorrere dal 2014, l'AIFA ha predisposto on line una Banca Dati Farmaci¹⁰⁸ che ha lo scopo offrire la consultazione dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e di fornire informazioni minimali sui provvedimenti, anche di aggiornamento, assunti sui farmaci autorizzati.

Tuttavia, diversamente dalla menzionata banca dati predisposta dall'EMA, questa dell'Autorità italiana offre informazioni assai più scarse, peraltro, già in gran parte reperibili dal confezionamento e dal foglietto illustrativo del prodotto rinvenibile in commercio.

3.1. Introduzione sulla normativa di controllo dei medicinali nel Regno Unito.

Fino alla emissione delle *Human Medicine Regulations* del 2012 (HMRs), la materia del controllo dei prodotti medicinali nel Regno Unito era caratterizzata da una pluralità di fonti normative di settore raccolte nel *Medicine Act* del 1968¹⁰⁹.

Questo, al momento dell'emissione delle nuove *Human Medicine Regulations* 2012, era composto infatti da una sessantina di disposizioni normative principali, modificate ed aggiornate da 130 diversi interventi successivi.

Tale situazione normativa, come si apprende dall'*impact assessment*¹¹⁰ delle *Human Medicine Regulations* 2012, aveva creato tre fondamentali tipi di problematiche.

Anzitutto, la legislazione di settore era divenuta frammentata e non più comprensibile, sia per l'Amministrazione che per i privati poiché, per alcuni profili,

¹⁰⁷ G. PIMPINELLA, L. TARTAGLIA, *op. cit.*, p. 5

¹⁰⁸ All'indirizzo web <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

¹⁰⁹ In letteratura illustrano l'articolazione della normativa e degli apparati amministrativi del settore prima delle *Human Medicine Regulations* 2012, tra gli altri, C. HAM, *Health Policy in Britain*, Basingstoke, 2009; J. P. GRIFFIN, *A history of drug regulation in the UK*, in J. P. GRIFFIN, J. POSNER, G. R. BARKER (a cura di), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Oxford, 2013; G. E APPELBE, J. WINGFIELD, *Dale and Appelbe's Pharmacy and Medicines Law*, London, 2009; per una ricostruzione generale anche politica, D. J. HUNTER, et. al., *The Public Health System in England*, Bristol, 2010; A. TALBOT-SMITH, A. M. POLLOCK, et al., *The new NHS, A Guide*, Abingdon, Oxon, 2006; dopo l'introduzione delle *Human Medicine Regulations* 2012, G. E APPELBE, J. WINGFIELD, *Dale and Appelbe's Pharmacy and Medicines Law*, London, 2013 e J. MERRILLS J. FISHER, *Pharmacy law and practice*, Londra, 2013.

¹¹⁰ MHRA (2011) Impact assessment n. 4018, reperibile online all'indirizzo web <http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2012/1916/contents/made>.

era ripetitiva, mentre per altri era caduta in disuso; in generale essa aveva aumentato i costi sia per l'Amministrazione che per i privati.

La complessità normativa, inoltre, da un lato impediva alla *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA)¹¹¹ di svolgere le proprie funzioni di controllo sui medicinali in modo spedito, efficace e trasparente e ciò si risolveva in una incertezza normativa generale in ordine ai requisiti procedurali da rispettarsi. Tali problematiche erano aumentate con il progressivo accumularsi di nuove disposizioni normative, peraltro introdotte anche per far fronte agli obblighi di derivazione europea.

Le *Human Medicine Regulations* 2012 sono state emesse per fini di semplificazione allo scopo principale dell'accrescimento della *better regulation* del settore per contribuire alla trasparenza e alla certezza legale con un aumento dell'efficienza amministrativa complessiva.

Con questa iniziativa normativa è stato ricercato in primo luogo l'effetto di accrescere la tutela trasparente della salute con il maggior contenimento della spesa (*the most cost-effective and transparent manner*).

Con l'introduzione delle *Human Medicine Regulations* 2012 rimaneva, peraltro, in vigore in particolare la Parte VI del *Medicine Act* 1968 relativo alla registrazione e conduzione delle farmacie, che sono state confermate quale unico canale di distribuzione e vendita dei medicinali, esclusi quelli acquistabili in sicurezza senza la supervisione di un farmacista.

A seguito di tale intervento normativo entrato in vigore il 14 agosto 2012, quindi, queste indicate costituiscono le due fonti legislative nazionali di primario interesse nel settore del controllo amministrativo dei prodotti medicinali.

3.2. Elementi circa l'amministrazione di controllo nel Regno Unito.

Emesse sul presupposto normativo dell'*European Communities Act* 1972 e di quelle del *Medicine Act* del 1968, le *Human Medicine Regulations* 2012¹¹² sono suddivise

¹¹¹ Costituita a decorrere dall'aprile 2003 dalla fusione di due Agenzie: la Medicine Control Agency (MCA), creata nell'aprile del 1989 competente fino ad allora dei prodotti medicinali ad uso umano, e la Medical Devices Agency (MDA); J. P. GRIFFIN, R. R. SHAH, *History of drug regulation in the UK*, in J. P. GRIFFIN, J. O'GRADY, *The regulation of medical products*, London, 2003, p. 31.

¹¹² Cfr. a proposito l'introduzione delle HMRs 2012.

in diciassette Parti, cui segue peraltro un nutrito elenco di 35 moduli di disciplina operativa, delle quali qui rilevano, in particolare, la Parte Generale introduttiva e quella relativa all'Amministrazione.

In forza del disposto del Regolamento 6, della Parte 1 (*The licensing authority and the Ministers*), investiti della funzione di rilasciare, rinnovare, variare, sospendere e revocare l'AIC e le altre autorizzazioni di settore sono il Ministro della salute, dei servizi sociali e della sicurezza pubblica e il Segretario di Stato per la salute i quali formano la *licensing authority*¹¹³.

Nello specifico il primo dei due è responsabile dell'applicazione delle *Human Medicine Regulations 2012* nell'Irlanda del Nord, mentre il secondo ne è responsabile, oltre che dell'ulteriore normativa europea rilevante, nell'ambito dell'area nazionale inglese, gallese e scozzese.

Per inciso, pare opportuno rilevare che tale suddivisione di competenze, tuttavia, non incide sul grado di applicabilità del regime di AIC di cui alle *Human Medicine Regulations 2012* a tutto il Regno Unito; la specificità rileva, piuttosto, per quanto riguarda l'emissione delle *guide di utilizzo* dei medicinali (già autorizzati) per i diversi *national health services* (NHS) nei differenti contesti nazionali, inglese-gallese, scozzese e dell'Irlanda del Nord¹¹⁴.

Per quanto riguarda la dimensione europea delle funzioni statali circa il controllo dei farmaci nel Regno Unito, infatti, la *licensing authority* è investita di tutte le questioni relative ai prodotti medicinali.

Generalmente tutte le funzioni conferite alla *licensing authority* dalle *Human Medicine Regulations* devono essere esercitate dai due Ministri congiuntamente ancorché siano previste specifiche disposizioni che ne prevedano l'operatività disgiunta.

Così, mentre la *licensing authority*, rappresentata dai due Ministri, è titolare delle funzioni, il loro esercizio effettivo, al livello statale di tutta la nazione costitutiva del

¹¹³ Paragrafi (2) e (6) del Regolamento 6 HMRs 2012.

¹¹⁴ Sulla tematica cfr. J. PAYNE, *The licensing of new medicines in the UK and approving their use in NHS Scotland*, in *SPICE Briefing*, 12/51, 2012, reperibile on line all'indirizzo web del Parlamento scozzese http://www.scottish.parliament.uk/Research%20briefings%20and%20fact%20sheets/SB_12-51.pdf; in particolare per l'ambito inglese e gallese è a questo fine competente il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), per quello scozzese lo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) mentre per l'Irlanda del Nord questa funzione è esercitata direttamente dal Dipartimento della Salute che controlla e revisiona le guide di utilizzo già redatte dal NICE.

Regno Unito, viene curato dalla citata MHRA, che è una agenzia esecutiva del Dipartimento della Salute¹¹⁵.

Alla Parte seconda, relativa alla Amministrazione, le HMRs 2012 dispongono circa i due enti consultivi della *licensing authority* della Commissione per i medicinali ad uso umano (CHM - *Commission on Human Medicines*) e della Commissione della Farmacopea Britannica (BPC - *British Pharmacopoeia Commission*).

La prima, che venne istituita già nel 2005 con il disposto della seconda Sezione Medicine Act, con il Regolamento 10 delle HMRs 2012 è stata confermata nel suo fondamentale ruolo consultivo.

La CHM, come d'altra parte la BPC, è costituita da almeno otto membri nominati dai Ministri i quali devono altresì individuare tra questi un presidente, previo consulto anche con il Ministro scozzese¹¹⁶; la CHM si riunisce 11 volte l'anno¹¹⁷.

La funzione consultiva viene esercitata sia nei confronti dei singoli Ministri, su tutte le questioni relative ai prodotti medicinali che possano sorgere dall'applicazione delle HMRs 2012 o relative alla loro sperimentazione clinica, sia nei confronti della *licensing authority* per quanto attiene la consulenza obbligatoria circa questioni sulla qualità sicurezza ed efficacia del medicinale¹¹⁸.

¹¹⁵ Sito web ufficiale <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcareproducts-regulatory-agency>

¹¹⁶ Alla data odierna i componenti sono 20 cfr. il punto *Structure* - 1.19 - *Triennial review of the Commission on Human Medicine - Review Report* - Department of Health, Marzo 2015, rinvenibile al sito web https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417625/chm-review-report.pdf; cfr. altresì il Regolamento 9, parte seconda, *Commission on Human Medicines*, paragrafi 3-6.

¹¹⁷ cfr. il punto *Structure* - 1.19 - *Triennial review of the Commission on Human Medicine - Review Report* - Department of Health, citato.

¹¹⁸ Cfr. il Regolamento *Functions of the Commission* 10.—(1) The Commission must give advice to either or both of the Ministers in relation to the matters listed in paragraph (2) if—

- (a) the Minister, or Ministers, request it; or
 - (b) the Commission considers it appropriate to give it.
- (2) The matters mentioned in paragraph (1) are matters—
- (a) relating to the execution of any duty imposed by these Regulations or the Clinical Trials Regulations;
 - (b) relating to the exercise of any power conferred by these Regulations or the Clinical Trials Regulations; or
 - (c) otherwise relating to medicinal products.
- (3) Without prejudice to paragraphs (1) and (2), or to any other functions conferred on the Commission by or under these Regulations, the Commission must—
- (a) give advice with respect to the safety, quality and efficacy of medicinal products; and
 - (b) promote the collection and investigation of information relating to adverse reactions, for the purposes of enabling such advice to be given.
- (4) The Commission must also advise the licensing authority if—
- (a) the licensing authority is required under Schedule 11 (advice and representations) or the Clinical

CAPITOLO II

Nello specifico, la *licensing authority* deve avvalersi della consulenza della Commissione, tra l'altro, *i*) quando intenda rifiutare l'autorizzazione, il rinnovo di un'AIC per il Regno Unito sulla base di questioni concernenti la sua sicurezza, la qualità o la sua efficacia; ovvero *ii*) intenda rifiutare per questioni di sicurezza e qualità il rinnovo di un certificato di registrazione del prodotto medicinale¹¹⁹.

Il secondo dei due enti consultivi, ossia la Commissione della Farmacopea Britannica (BPC), è stato anch'esso originariamente istituito con il *Medicine Act* e con le *Human Medicine Regulations* 2012 le sono stati confermati i ruoli che già da allora le spettavano.

In particolare, tra le altre, le sono state confermate le funzioni della redazione e stesura delle future edizioni della Farmacopea britannica, dei suoi compendi così come di tutte le altre documentazioni di cui sia stata previamente incaricata dalla normativa vigente¹²⁰.

I lavori delle due Commissioni consultive indicate sono supportati da diverse sottocommissioni in conformità al disposto del Regolamento 14 - *Appointment of expert advisory groups* (EAG) delle *Human Medicine Regulations* 2012; esse alla data odierna sono 11 e ricomprendono 133 esperti del settore¹²¹.

La nomina di tali gruppi di supporto non comporta la cessazione delle attività della Commissione che, infatti, non smette di esercitare il proprio ruolo fondamentale di

Trials Regulations to consult the Commission about any matter arising under those provisions; or

(b) the licensing authority consults the Commission about any matter arising under those provisions.

¹¹⁹ Cfr. sotto il Modulo 11, *Advice and representations*, il paragrafo *Requirement to consult the appropriate committee*: 2.—(1) The licensing authority must consult the appropriate committee if the authority proposes on grounds relating to safety, quality or efficacy—

(a) to refuse to grant or renew a UK marketing authorisation or traditional herbal registration in response to the application; or

(b) to revoke, vary or suspend a UK marketing authorisation or traditional herbal registration.

(2) The licensing authority must consult the appropriate committee if the authority proposes on grounds relating to safety or quality—

(a) to refuse to grant or renew a certificate of registration in response to the application; or

(b) to revoke, vary or suspend a certificate of registration.

(3) This paragraph is subject to paragraphs 3 and 4 (exceptions to requirement to consult).

(4) In this Schedule “the appropriate committee” in relation to any function means whichever of the bodies listed in paragraph (5) the licensing authority considers to be the appropriate body to perform that function.

(5) Those bodies are—

(a) the Commission; and

(b) any expert committee appointed by the licensing authority.

¹²⁰ Cfr. Regolamento 11, parte seconda, *British Pharmacopoeia Commission*.

¹²¹ Cfr. il punto *Structure* - 1.19 - *Triennial review of the Commission on Human Medicine - Review Report* - Department of Health, Marzo 2015, rinvenibile al sito web https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417625/chm-review-report.pdf

coordinamento dei lavori in modo da garantire efficientemente la piena realizzazione delle competenze degli esperti delle EAGs coinvolti.

A regolare lo svolgimento delle funzioni consultive della Commissione per i medicinali ad uso umano sono stati approntati diversi strumenti disciplinari.

Il primo è senz'altro quello rinvenibile al Modulo 2 delle medesime HMRs 2012 che reca disposizioni, oltre al resto, circa i termini di nomina del Presidente e degli altri membri della Commissione e dei gruppi di esperti di supporto (EAG).

Nello svolgimento di tali incarichi i membri dei vari enti consultivi si devono attenere alle condizioni di nomina la quale per nessuna funzione può avere durata superiore ai quattro anni, ancorché rinnovabili.

Nessuno di questi enti consultivi appartiene al Dipartimento della salute come nessuno di essi appartiene alla Corona ne gode di alcuno dei suoi status, immunità o privilegi.

Sembra rilevante evidenziare, peraltro, che alla sezione 6 del Modulo 2, sotto il Titolo *Facilities and Proceedings*, è disposto che la validità dei procedimenti di questi organi consultivi non è inficiata né dall'assenza dei suoi membri, né dal vizio attinente la loro nomina¹²².

Questi enti, se lo ritengono utile, e previa approvazione da parte del Segretario di Stato, hanno la possibilità adottare regolamenti interni relativi alla conduzione dei procedimenti di competenza.

A questo riguardo, sul sito istituzionale della MHRA è posto in evidenza il *Code of Practice for Chairman and Members of The Commission on Human Medicines, certain Committees and Expert Advisory Groups*¹²³.

¹²² *“Facilities and proceedings*

5. The Ministers must provide each advisory body with such staff, accommodation, services and other facilities as the Ministers think necessary or expedient for the proper performance of its functions.

6. The validity of any proceedings of an advisory body or expert advisory group is not affected by—

(a) a vacancy among its members; or

(b) a defect in the appointment of any member.

7.—(1) An advisory body may, subject to approval by the Secretary of State, make such provision as it thinks fit for the regulation of its own proceedings.

(2) The licensing authority may make provision for the regulation of the proceedings of an expert advisory group.”

¹²³ Rinvenibile all'indirizzo web <https://www.gov.uk/government/organisations/commission-on-human-medicines/about/membership>

CAPITOLO II

Il codice di condotta delinea alcune regole che devono essere osservate sia dai presidenti che dai membri della Commissione e degli altri enti consultivi a garanzia dell'imparzialità nell'esercizio delle loro competenze funzionali.

In particolare, le disposizioni del Codice in esame si preoccupano di assicurare una estesa e dettagliata disciplina di governo delle dichiarazioni che i soggetti coinvolti nelle attività di consulenza devono presentare, annualmente e quando necessitate, in caso di conflitti di interesse, così come della conseguente disciplina relativa.

Secondo la regola del Codice in esame, nell'eventualità che sussistano tali condizioni di incompatibilità con l'ufficio, i soggetti interessati devono venire esclusi dalla partecipazione ai lavori informativi, preparatori e decisori rilevanti, in modo che agli interessati non vengano fornite informazioni e che gli stessi non possano influenzare l'imparzialità nella conduzione delle pratiche consultive.

Ai punti 4 e seguenti, il Codice elenca i tipi di interessi che devono essere dichiarati dal presidente e dai membri dell'ente consultivo.

Tra questi in generale, ad esempio, sono ricompresi: gli interessi finanziari, personali e non, nell'impresa farmaceutica; gli interessi finanziari nell'impresa farmaceutica detenuti da un membro stretto della famiglia; qualsiasi altro interesse o questione che potrebbe incidere sulla loro imparzialità.

Le dichiarazioni rese vengono raccolte e pubblicate annualmente nel Rapporto annuale della Commissione per i medicinali ad uso umano.

Come disposto anche per le altre descritte Autorità competenti, anche la MHRA è investita di diversi oneri in funzione di farmacovigilanza¹²⁴.

¹²⁴ Cfr. in merito il sito web della MHRA <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>; nonché il Regolamento 178 - *General obligations of the licensing authority* per il quale: The licensing authority must—

(a) take all appropriate measures to encourage the reporting to it of suspected adverse reactions;

(b) facilitate reporting through the provision of alternative reporting formats in addition to web-based formats;

(c) take all appropriate measures to obtain accurate and verifiable data for the scientific evaluation of suspected adverse reaction reports;

(d) ensure that the public is given important information on pharmacovigilance concerns relating to the use of a medicinal product in a timely manner, through publication on the UK web-portal, and through other means of publicly available information as necessary; and

(e) ensure that all appropriate measures are taken to identify any biological medicinal product (including name and batch number) prescribed, dispensed or sold in the United Kingdom which is the subject of a suspected adverse reaction report through—

the methods for collecting data, and (ii) where necessary, the follow up of suspected adverse reaction reports.”

Essa, invero, ha l'onere specifico di gestire un sistema di farmacovigilanza idoneo alla raccolta delle informazioni sui rischi che il medicinale presenta per la popolazione dei pazienti o per la salute pubblica.

In relazione a tali informazioni, inoltre, essa è chiamata ad effettuare una valutazione scientifica e a considerare le possibili opzioni per minimizzare o prevenire i rischi, ovvero adottare gli altri provvedimenti ritenuti opportuni¹²⁵.

Inoltre, su tali attività di raccolta, elaborazione e valutazione dei dati, essa è chiamata ad esercitare un controllo interno (audit) che viene quindi sintetizzato efficacemente in un *report*, poi inoltrato, con cadenza biennale, alla Commissione Europea.

La *licensing authority* deve, ai sensi del Regolamento 185 - *Recording obligations on the licensing authority*, registrare tutte le sospette reazioni avverse dei medicinali che si riscontrino nel territorio del Regno Unito e svolgere tutte le conseguenti operazioni di controllo e farmacovigilanza affinché, tra l'altro, di tali reazioni avverse sia data opportuna notizia nel *network* di controllo europeo tramite il portale *Eudravigilance* in conformità alle tempistiche di quindici o novanta giorni di cui al successivo Regolamento 186 - *Reporting obligations on the licensing authority*.

La *licensing authority*, inoltre, in relazione ad ogni prodotto medicinale deve monitorare le informazioni aggiornate nel portale *Eudravigilance* per riscontrare qualsiasi mutamento significativo, così come aggiornare a sua volta i rispettivi *systemi di gestione del rischio* in relazione alle novità sulle misure di minimizzazione del rischio contenute nello specifico *piano di gestione del rischio*.

Questo tipo di controlli integrati, peraltro, vengono svolti in coordinazione con il *network* di farmacovigilanza, in cooperazione con l'EMA e le altre Autorità statali competenti in materia¹²⁶.

¹²⁵ Cfr. il Regolamento 179 - *Obligations on licensing authority to operate pharmacovigilance system* per il quale: (1) The licensing authority must operate a pharmacovigilance system.

(2) The pharmacovigilance system must in particular enable the collection of information on the risks that medicinal products present to patients' health or public health, including information on—
adverse reactions in humans arising from use of a medicinal product (irrespective of whether the use was within the terms of an authorisation or registration); and
adverse reactions associated with occupational exposure.

(3) The licensing authority must on an ongoing basis—
evaluate scientifically the information collected under the pharmacovigilance system;
consider options for minimising and preventing risks presented by medicinal products; and
take appropriate regulatory action, if any.

¹²⁶ Cfr. il Regolamento 189 - *Signal detection: licensing authority obligations* per il quale nello specifico: 1) The licensing authority must in relation to each medicinal product—

Infine, tra le altre funzioni di farmacovigilanza di cui la medesima è investita si ricomprendono ad esempio: *i*) quella di valutare i report di aggiornamento periodico sulla sicurezza (PSURs - *Periodic Safety Updates Reports*)¹²⁷ quando non sia possibile effettuare la valutazione unica europea; *ii*) quella di adottare ogni provvedimento urgente in conseguenza delle descritte attività di farmacovigilanza¹²⁸ *iii*) quella di istituire e gestire un portale web di informazione sulla sicurezza e rischi dei prodotti medicinali¹²⁹.

In conclusione a questa schematica descrizione occorre sviluppare alcune brevissime menzioni circa un'altra dimensione rilevante del sistema del controllo dei farmaci del Regno Unito: quella dell'interesse al contenimento della spesa pubblica per i prodotti farmaceutici.

Nel contesto inglese¹³⁰, come peraltro in quello italiano, in linea di principio i produttori sono liberi di fissare il prezzo dei propri prodotti medicinali.

Tuttavia, la portata di tale principio viene fortemente ridimensionata dal c.d. *Pharmaceuticals Price Regulation Scheme* (PPRS) che persegue la principale finalità di contenere la spesa a carico del servizio sanitario nazionale (NHS), realizzando

(a) monitor the data in the Eudravigilance database to determine whether there are any relevant changes;

(b) assess updates to the risk management system for the product;

(c) monitor the outcome of risk minimisation measures contained in the risk management plan (if any); and

102

monitor the outcome of conditions imposed under regulations 59 to 61 (conditions of UK marketing authorisations) (if any).

(2) The licensing authority must collaborate with the EMA in carrying out its functions under paragraph (1).

(3) The licensing authority must inform the bodies specified in paragraph (4) without delay if it detects any relevant changes in relation to a medicinal product.

(4) The bodies specified in this paragraph are—

(a) the EMA; and

(b) the relevant competent authorities.

(5) In this regulation “relevant changes” in relation to a medicinal product means—

(a) new risks;

(b) risks that have changed; or

(c) changes to the risk-benefit balance.

¹²⁷ Cfr. il Regolamento 191 e seguenti.

¹²⁸ Cfr. il Regolamento 196 - *Urgent action*.

¹²⁹ Cfr. il Regolamento 203 - *Obligations on licensing authority in relation to national medicine web-portal*.

¹³⁰ Cfr. G. CAMERON, et al., *Medicinal product regulation and product liability in Uk (england and Wales): overview*, in *Global Guides*, 2015/2016, reperibile on line al sito web <http://uk.practicallaw.com/3-500-9763>

altresi l'effetto di limitare i profitti delle imprese farmaceutiche titolari di AIC di farmaci coperti da brevetto.

Il PPRS 2014¹³¹, in vigore per cinque anni dal 1 gennaio 2014 fino al 31 dicembre 2018, consiste in un accordo volontario tra imprese farmaceutiche (ABPI) e Dipartimento della salute, in rappresentanza dei diversi sistemi sanitari nazionali del Regno Unito.

Il prezzo del farmaco viene prima proposto dall'impresa e poi definito dal Governo grazie ad una valutazione del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹³² che può variare notevolmente in relazione al grado di innovatività riconosciuta al prodotto medicinale.

Le imprese che decidono di non aderirvi, in ogni caso, possono comunque essere vincolate al prezzo di fornitura eventualmente liquidato in via autoritativa¹³³.

A differenza del sistema italiano dell'AIFA, e forse realizzando una soluzione organizzativa assai più opportuna per la tutela dell'imparzialità nei giudizi che esprime, il NICE è un ente pubblico esecutivo non dipartimentale, promosso dal

¹³¹ https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/282523/Pharmaceutical_Price_Regulation.pdf

¹³² Cfr. Parte 8 dello Health and Social Care Act 2012 che lo istituisce; nonché *Purpose, Principles and Objectives* di cui al punto 1 del PPRS 2014.

¹³³ Cfr. a proposito *The Health Service Branded Medicines* (Control of Prices and Supply of Information) (No. 2) Regulations 2008 e ss. mm. ii. e *The Health Service Medicines* (Information Relating to Sales of Branded Medicines etc.) Regulations 2007 ['2007 Regulations'] e ss. mm. ii., come richiamate dalla *Consultation on Changes to the Statutory Scheme to Control the Prices of Branded Health Service Medicines - Consultation on Changes to the Regulations Underpinning the Statutory Scheme* al Punto 1.4 - *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459219/stat_scheme_consultation_2015.pdf)

Cfr. in particolare *The Health Service Branded Medicines* (Control of Prices and Supply of Information) (No. 2) Regulations 2008 a tenore del quale: "New products

3.—(1) Where a presentation was not on sale in England for health service purposes on 1st December 2008, the Secretary of State may specify the maximum price at which that presentation may be supplied for the purposes of the health service by a direction to a specific manufacturer or supplier.

(2) The maximum price for a presentation to which this regulation applies shall be determined by the Secretary of State having regard, among other things, to the following criteria—

(a) the expected supplies of the presentation for health service purposes;

(b) the cost of therapeutically equivalent medicines;

(c) the cost of the presentation in other markets if it is available elsewhere in the world;

(d) the cost of manufacture of the presentation;

(e) the cost of research into, and development of, the presentation;

(f) whether the presentation consists of or contains a new active substance; and

(g) the likelihood of the presentation being supplied at a particular price."

CAPITOLO II

Dipartimento della Salute ma indipendente da esso e dalla MHRA, così come dagli organi consultivi di quest'ultima¹³⁴.

¹³⁴ Cfr. <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are>.

CAPITOLO TERZO

SUI PROCEDIMENTI DI AUTORIZZAZIONE DEI PRODOTTI MEDICINALI NEL NETWORK DI CONTROLLO EUROPEO

Introduzione

Descritte schematicamente, e nelle parti di stretto rilievo per il presente studio, le strutture preposte all'autorizzazione dei medicinali nel mercato europeo, si intende ora proseguire la trattazione con la descrizione di alcuni aspetti dinamici del controllo che tali apparati esercitano in diversi ambiti procedimentali.

La disciplina dell'amministrazione del rischio correlato all'immissione in commercio di prodotti farmaceutici¹ trova un proprio fondamento e criterio informatore, tra gli altri, anzitutto nel principio di precauzione².

Tale principio sostanziale dell'azione amministrativa europea³ comporta, in caso di incertezze di ordine conoscitivo, l'obbligo per le autorità competenti di “*adottare provvedimenti appropriati al fine di prevenire taluni rischi potenziali per la sanità pubblica, per la sicurezza e per l'ambiente, facendo prevalere le esigenze connesse alla protezione di tali interessi sugli interessi economici*”⁴.

A questo proposito, costituisce già un'applicazione del principio in esame

¹ P. SAVONA, *La regolazione del rischio nell'Unione Europea. Diritto dell'incertezza o diritto*

² Nella assai estesa bibliografia sull'argomento si segnalano P. CRAIG, *Eu Administrative Law*, Oxford, 2012, p. 641 e ss.; P. SAVONA, *Il principio di precauzione e il suo ruolo nel sindacato giurisdizionale sulle questioni scientifiche controverse*, in *www.federalismi.it*, 25, 2011; F. DE LEONARDIS, *Il principio di precauzione*, in M. RENNA, F. SAITTA (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano, 2012, p. 413 e ss.; RODOTÀ S., TALLACCHINI M. (a cura di), *Ambito e fonti del Biodiritto, Parte IV - Diritto e scienza incerta*, in RODOTÀ S., ZATTI P., *Trattato di Biodiritto*, Milano, 2010, p. 467 e ss.; B. MARCHETTI, *Il principio di precauzione*, in M. A. SANDULLI (a cura di), *Codice dell'azione amministrativa*, Milano, 2011; B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain: a philosophical enquiry into probabilistic reasoning and risk aversion*, in *Health, Risk & Society*, 2 (15), 2013, p. 123 -143; M. ANTONIOLI, *Precauzionalità, gestione del rischio e azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, fasc.1, 2007, p. 51 ; F. TRIMARCHI, *Principio di precauzione e “qualità” dell'azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2005, p. 1673; M. CHITI, *Il rischio sanitario e l'evoluzione dall'amministrazione dell'emergenza all'amministrazione precauzionale*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2006, p. 1; *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, reperibile on line all'indirizzo web <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52000DC0001&from=IT>.

³ B. G. MATTARELLA, *Procedimenti e atti amministrativi*, in M. P. CHITI (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013, p. 349.

⁴ Cfr. *Artegodan GmbH v Commission*, T-74, 76, 83-85, 132, 137, e 141/00, [2002] ECR II-4945 punto 184.

l'allocazione dell'onere delle prove scientifiche circa la bontà del farmaco sul richiedente che intenda immettere in commercio prodotti medicinali⁵.

Poiché, infatti, tali prodotti sono considerati sostanze pericolose a priori, l'iniziativa privata di immissione di prodotti farmaceutici nel mercato europeo è subordinata alla dimostrazione, a carico del richiedente, *adeguata o sufficiente*, circa la *qualità*, la *sicurezza* e l'*efficacia* del medicinale⁶.

I vocaboli (*qualità*, *sicurezza*, *efficacia*) in esame assumono più chiara portata significante ove si ponga mente al fatto che tali caratteristiche devono tradursi in una complessiva *valutazione* favorevole circa il rapporto *rischi/benefici* relativo al farmaco⁷; a questo riguardo, infatti, la documentazione che deve essere prodotta dal richiedente⁸ deve dimostrare la prevalenza dei benefici sui rischi potenziali⁹.

Tale stato di cose evidenzia come il cuore delle procedure di controllo autorizzativo sul medicinale, a prescindere dall'ambito centralizzato o nazionale, attiene alla *valutazione dei dati* prodotti a comprova¹⁰.

⁵ Cfr. *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, p. 21, *Punto 6.4. - L'onere della prova*.

⁶ Cfr. l'art. 12 del Regolamento 726/2004/CE in data 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

⁷ Art. 26 della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Tale valutazione, come si vedrà nel proseguo del lavoro, comporta anche la determinazione, di portata squisitamente *politica*, del livello di rischio accettabile per la società, cfr. in particolare il *Punto 5* del Sommario della *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, 2.2.2000, COM(2000) 1 final.

⁸ Cfr., tuttavia, anche le eccezioni all'onere documentale di cui agli artt. 10, 10 *bis* e *ter* della Direttiva 2001/83/CE relativi ai medicinali generici o di consolidato e decennale impiego medico nella Comunità o contenenti sostanze attive mai associate ai fini terapeutici.

⁹ Cfr. anche il Considerando 7 della Direttiva 2001/83/CE per il quale “*I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali*” nonché i punti 28) e 28 *bis*) dell'art. 1 della medesima Direttiva che definiscono così i “*rischi connessi all'utilizzazione del medicinale: — ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica; — ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente*” ed il “*rapporto rischio/beneficio: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino.*”

¹⁰ Il controllo sul prodotto medicinale, lungi dall'esaurirsi nella fase di prima autorizzazione all'immissione in commercio, assume in realtà un carattere permanente nella fase di controllo post-AIC, anche di farmacovigilanza (cfr. in merito altresì l'art. 23 (4) e poi gli artt. 101 e ss. della Direttiva 2001/83/CE). Tale circostanza determina peraltro il carattere sostanzialmente provvisorio di tutti i provvedimenti autorizzativi; cfr. a proposito, inoltre, il Considerando 14 del Regolamento 726/2004/CE per il quale “*Per i medicinali autorizzati dalla Comunità, occorrerebbe applicare i criteri di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalle direttive 2001/83/CE e 2001/82/CE e prevedere*

Per quanto riguarda, nello specifico, la dimensione della *sicurezza* e dell'*efficacia* del farmaco nell'ambito della valutazione pre-AIC, i dati che il richiedente fornisce, e su cui si sviluppa la successiva valutazione autorizzativa, vengono ottenuti, in particolare, dalla sperimentazione clinica del medicinale¹¹.

Questa circostanza, che verrà considerata più analiticamente nel prossimo capitolo, evidenzia che il profilo principale su cui deve esercitarsi l'analisi amministrativa di questo controllo dei prodotti medicinali è, anzitutto, quello relativo *ai criteri del modello conoscitivo* delineato dal promotore/investigatore per il *controllo sperimentale delle ipotesi teoriche* circa la *sicurezza e l'efficacia del farmaco testato*, sui cui risultati si sviluppano il procedimento e le valutazioni di AIC.

In questa sede pertanto pare opportuno focalizzare l'attenzione, in primo luogo, sulla struttura dei procedimenti di autorizzazione alla conduzione dei *clinical trials*, recentemente normati da fonti regolamentari europee.

Successivamente si vuole estendere lo studio ad alcuni profili dei diversi procedimenti di AIC, concentrando l'attenzione principalmente sulla procedura centralizzata e quella nazionale.

Si vogliono rilevare, infine, alcune peculiarità dei procedimenti autorizzativi decentrati e di mutuo riconoscimento i quali, rispettivamente, comportano e presuppongono il rilascio di AIC nazionali da parte degli Stati membri coinvolti con l'istanza autorizzativa.

Tali argomenti sui procedimenti intendono consentire alla trattazione di aprirsi, nel proseguo del lavoro, verso una prospettiva critica sulla logica della funzione di controllo integrato europeo dei prodotti farmaceutici.

1. Note minimali sull'autorizzazione alla sperimentazione clinica dei medicinali.

Prima che un nuovo medicinale¹² possa essere autorizzato al commercio è necessario che venga testato clinicamente¹³; tale operazione può altresì essere effettuata anche

che la valutazione del rapporto rischio/beneficio di tutti i prodotti medicinali avvenga tanto all'atto della loro immissione in commercio quanto al momento del rinnovo dell'autorizzazione e in qualsiasi altro momento ritenuto appropriato dalla competente autorità."

¹¹ http://www.ema.europa.eu/ema/?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp.

¹² Secondo la definizione di cui all'art. 1 della Direttiva 2001/83/CE, per medicinale deve intendersi "a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere

successivamente alla sua immissione in commercio, qualora sia necessario ottenere ulteriori informazioni specifiche¹⁴.

La sperimentazione clinica¹⁵ consiste in un test controllato di un *medicinale sperimentale*¹⁶ funzionale a registrarne gli effetti farmacologici, farmacocinetici e/o farmacodinamici¹⁷, ovvero una sua qualsiasi reazione avversa in soggetti umani.

Tale operazione sperimentale sull'uomo, per poter essere utile ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione al commercio, presuppone, a sua volta, il compimento di intensi studi e sperimentazioni farmacologiche, farmacocinetiche e tossicologiche non cliniche, sia *in vitro* che *in vivo*, per appurare appunto aspetti di qualità farmaco-tossicologica¹⁸.

Questi studi presupposti, abbinati alle conoscenze pregresse acquisite in precedenti iniziative scientifiche, peraltro, sono essenziali per formulare utilmente le prime

utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica" ove per sostanza deve intendersi ogni materia indipendentemente dall'origine che può essere umana, animale, vegetale o chimica.

¹³ Cfr. art. 4 Regolamento 536/2014/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE. In letteratura cfr. L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *I diritti in medicina - Parte V - La sperimentazione*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto*, Milano, 2011 e la bibliografia ivi richiamata.

¹⁴ Ad esempio per rilevare reazioni avverse insolite, ovvero per osservare gli effetti su una specifica popolazione di riferimento in un ambiente controllato; cfr. ad esempio l'art. 10 bis del Regolamento 726/2004/CE secondo il quale "Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia può imporre al titolare della stessa un obbligo: a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche in merito a più di un medicinale, l'agenzia, previa consultazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati ad effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione... b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa..."

¹⁵ Cfr. sulla tematica, tra i diversi, L. M. FRIEDMAN, et al., *Fundamentals of Clinical Trials*, London, 2015; S. PIANTADOSI, *Clinical Trials - A methodological approach*, Hoboken, NJ, USA, 2005; S. J. POCOCK, *Clinical trials: A practical approach*, Hoboken, NJ, USA, 1983.

¹⁶ Il quale, secondo la definizione di cui all'art. 2, comma 2, numero 5) dell'indicato Regolamento 536/2014/EU, consiste in "un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica".

¹⁷ "Per *farmacocinetica* si intende il ramo della farmacologia che studia l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo nonché lo smaltimento dei farmaci da parte dell'organismo umano. Per *farmacodinamica*, invece, si intende il ramo della farmacologia che studia gli effetti e le modalità di interazione del principio attivo farmaceutico con il corpo umano" traduzione ed adattamento da S. SHORTHORSE, *Clinical Trials*, in S. SHORTHORSE (a cura di), *Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2014.

¹⁸ Cfr. nello specifico ad esempio l'Allegato I - *Norme e protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate sui medicinali* - della Direttiva 2001/83/CE.

ipotesi in ordine ai profili di *qualità, d'efficacia* e di *sicurezza* del medicinale da sperimentare e per la definizione del protocollo di indagine clinica¹⁹.

Tali dati, peraltro, devono essere presentati all'Amministrazione nazionale competente in *una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 3 del documento tecnico comune (CTD) dell'ICH*, già con il fascicolo della domanda iniziale di sperimentazione²⁰.

Lo scopo ultimo del *clinical trial* consiste nella produzione di *dati affidabili e robusti* nella tutela dei diritti, della sicurezza, della dignità e del benessere dei soggetti che vi partecipano²¹.

Da un punto di vista scientifico, infatti, le prove cliniche sono essenzialmente funzionali a reperire dati sperimentali utili alla *corroborazione - conferma* o *falsificazione - refutazione* delle ipotesi formulate con il quesito primario dello studio e/o con quelli secondari e sussidiari²².

Per espressa disposizione normativa, inoltre, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di prove cliniche controllate²³, se possibile randomizzate²⁴, e se

¹⁹ Cfr. il Modulo 5 - *Relazioni sugli studi clinici* - al Punto 5.2 (b) dell'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE secondo il quale, infatti: "*Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta ...*"

²⁰ Cfr. la lettera G. *Dossier del medicinale sperimentale* (investigational medicinal product dossier - impd) di cui all'Allegato I - *Fascicolo di Domanda Iniziale* - del Regolamento 536/2014/EU.

²¹ Cfr. Considerando 1 dell'indicato Regolamento 536/2014/EU.

²² Sull'argomento per una analisi dettagliata ed anche critica, tra gli altri, L. M. FRIEDMAN, et al., *Op. cit.*, p. 49 e ss; cfr. anche la bibliografia sull'argomento di cui al prossimo capitolo.

²³ "Il controllo della sperimentazione clinica tende a garantire la maggior obbiettività scientifica dello studio. Uno dei metodi più diffusi consiste nella predisposizione di un c.d. *gruppo di controllo* che funga da *paragone* per il nuovo intervento terapeutico. Tali gruppi di controllo vengono costituiti per randomizzazione" adattamento da L. M. FRIEDMAN, et al., *Op. cit.*, p. 90.

²⁴ "*In termini essenziali, la randomizzazione consiste in processi grazie ai quali ciascun partecipante alla sperimentazione ha la medesima possibilità di essere incluso tanto tra i soggetti dell'intervento quanto tra quelli del gruppo di controllo*" e "*tende a produrre gruppi di soggetti di studio [di intervento e di controllo] equivalenti in termini di fattori di rischio, tanto conosciuti che sconosciuti, rimuove i pregiudizi dello sperimentatore nella assegnazione dei partecipanti ai gruppi dello studio e garantisce che i test statistici abbiano validi tassi di errore circa falsi positivi*" traduzione ed adattamento da L. M. FRIEDMAN, et al., *Op. cit.*, p. 123.

opportuno contro placebo²⁵ e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificato²⁶.

Tali controlli sperimentali possono essere suddivisi in quattro fasi, anche più genericamente indicate con le dizioni di “*fasi iniziali*” e “*fasi inoltrate*”, tendenzialmente dedicate, le prime, ad esaminare la tolleranza (prima sicurezza)²⁷, il metabolismo, le interazioni, la farmacocinetica e la farmacodinamica del medicinale, così come i diversi effetti in relazione ai vari dosaggi di somministrazione.

La terza fase è generalmente dedicata alla raccolta delle evidenze in relazione alle ipotesi sperimentali dello studio con cui si dovrebbe comprovare il successo clinico e l'utilità dello studio in relazione anche ai profili di sicurezza.

La quarta fase, infine, è meno usuale delle altre e prende luogo successivamente alla diffusione del prodotto farmaceutico.

Tra l'altro quest'ultima può essere funzionale a rilevare gli effetti del medicinale sulla popolazione, in generale o in rapporto a specifici gruppi di riferimento²⁸.

Senza voler qui anticipare gli argomenti trattati più diffusamente nel prossimo capitolo, preme semplicemente far notare che il quantitativo innumerevole di variabili che possono incidere gravemente sulla attendibilità e sulla robustezza dei risultati sperimentali, e quindi idonei a falsare la rappresentazione circa la sussistenza

²⁵ Il placebo costituisce una sostanza, priva di principio attivo, ricevuta dai partecipanti al gruppo di controllo nel caso in cui non esista, o non possa essere utilizzato, un farmaco alternativo da confrontare con quello oggetto di sperimentazione.

²⁶ Cfr. il Punto 5.2.5.1 - *Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta* - dell'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE secondo il quale inoltre “*Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare bias, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in ceco.*”

Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare bias, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato”.

²⁷ “*Often, one of the first steps in evaluating drugs is to estimate how large a dose can be given before unacceptable toxicity is experienced by participants. This dose is usually referred to as the maximally tolerated dose. Much of the early literature has discussed how to extrapolate animal model data to the starting dose in humans or how to step up the dose levels to achieve the maximally tolerated dose. In estimating the maximally tolerated dose, the investigator usually starts with a very low dose and escalates the dose until a prespecified level of toxicity is obtained.*” L. M. FRIEDMAN, et al., *Op. cit.*, p. 6.

²⁸ Cfr. L. M. FRIEDMAN, et al., *Op. cit.*, p. 5 e ss.

dei caratteri di *qualità*, di *sicurezza* ed *efficacia* del medicinale, evidenzia la massima delicatezza della progettazione logica e della conduzione dello studio.

E ciò a maggior ragione ove si ponga mente al fatto che, come accennato sopra, l'emissione dell'AIC è condizionata precipuamente alla *dimostrazione della sicurezza ed efficacia del farmaco*.

Prima dell'introduzione del citato Regolamento 536/2014/UE, in vigore da aprile 2016 e relativo alla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e di abrogazione della Direttiva 2001/20/CE²⁹, le fonti normative principali sulla materia erano costituite dalla Direttiva abrogata nonché dalla successiva Direttiva 2005/28/CE³⁰.

Tale nuovo Regolamento, che si applica a tutti gli *studi interventistici* da condurre nell'area UE³¹, si propone sostanzialmente i medesimi obiettivi della normativa previgente che è stata sostituita con la fonte a diretta applicazione nazionale, da un lato, per le difficoltà di armonizzazione che aveva recato con sé la Direttiva 2001/20/CE e, dall'altro, in ragione degli sviluppi scientifici in merito agli studi sperimentali futuri che riguarderanno sempre più gruppi specifici della popolazione, individuati sulla base di indici genomici e che necessiteranno, pertanto, di una corrispondente omogeneità disciplinare in tutto il territorio del mercato unico³².

La sperimentazione clinica, allora, per poter essere condotta deve essere previamente controllata ed approvata, sia scientificamente, da incaricati competenti ed imparziali degli Stati membri, che eticamente, da parte di un comitato etico, in conformità al diritto dello Stato membro interessato³³.

²⁹ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

³⁰ Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

³¹ Cfr. art. 1 del Regolamento; per *studi non interventistici* devono intendersi gli studi osservazionali presso professionisti sanitari effettuati senza interventi addizionali; cfr. altresì per gli studi non interventistici effettuati per motivi di sicurezza dopo l'emissione dell'AIC da parte del suo titolare, sia volontariamente che non, la Direttiva 2001/83/CE.

³² Cfr. il Considerando 5 del Regolamento 536/2014/UE.

³³ Cfr. in merito il Decreto del Ministero della Salute del 27 aprile 2015 recante "*Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco*" nonché la successiva Determinazione n. 1709 del 28 dicembre 2015 di aggiornamenti al Decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 recante: "*Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione*

La valutazione della domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, in senso generale, deve concentrarsi *i)* sugli elementi dei benefici previsti a livello terapeutico e di sanità pubblica (c.d. *rilevanza*), *ii)* sui rischi e gli inconvenienti prevedibili per il soggetto coinvolto nel test, nonché *iii)* l'*affidabilità* e la *robustezza* dei dati ottenibili in base al modello sperimentale sottoposto ad approvazione³⁴.

Infatti, la sperimentazione clinica può essere autorizzata solamente nel caso in cui, oltre a tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità ed il benessere dei soggetti coinvolti in modo prevalente rispetto a tutti gli altri interessi perseguiti con la conduzione del *clinical trial*, essa sia stata progettata e preordinata per generare dati *robusti* ed *affidabili*³⁵.

Per quanto riguarda, in particolare, la cura dei soggetti dello studio, al Capo V del Regolamento in esame, rubricato *Protezione dei soggetti e consenso informato*, sono previste una serie di disposizioni specifiche, che sono quindi di diretta applicazione nazionale, a tutela dei soggetti che possono essere coinvolti nella sperimentazione.

di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico»; per il livello nazionale del Regno Unito, invece, cfr. le Parti 2 e 3 delle Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, le quali si riferiscono specificamente all'Autorità delle commissioni etiche del Regno Unito, alla costituzione delle Commissioni etiche nonché alle valutazioni ed ai procedimenti autorizzativi di queste alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

In particolare, secondo il Regolamento 15 Clinical Trials Regulations 2004 "*In preparing its opinion, the committee shall consider, in particular, the following matters—*

- (a) the relevance of the clinical trial and its design;*
- (b) whether the evaluation of the anticipated benefits and risks as required under paragraph 2 of Part 2 of Schedule 1 is satisfactory and whether the conclusions are justified;*
- (c) the protocol;*
- (d) the suitability of the investigator and supporting staff;*
- (e) the investigator's brochure;*
- (f) the quality of the facilities for the trial;*
- (g) the adequacy and completeness of the written information to be given, and the procedure to be followed, for the purpose of obtaining informed consent to the subjects' participation in the trial;*
- (h) if the subjects are to include persons incapable of giving informed consent, whether the research is justified having regard to the conditions and principles specified in Part 5 of Schedule 1;*
- (i) provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial;*
- (j) any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator or sponsor;*
- (k) the amounts, and, where appropriate, the arrangements, for rewarding or compensating investigators and subjects;*
- (l) the terms of any agreement between the sponsor and the owner or occupier of the trial site which are relevant to the arrangements referred to in sub-paragraph (k); and*
- (m) the arrangements for the recruitment of subjects."*

³⁴ Cfr. il tredicesimo e diciassettesimo Considerando del Regolamento 536/2014/EU.

³⁵ Cfr. art. 4 del Regolamento 536/2014/EU.

In particolare, tra questi, vengono specificamente presi in considerazione, disciplinandone la partecipazione, i soggetti incapaci, i minori o le donne in gravidanza o in stato di allattamento³⁶.

Il Regolamento in esame ha previsto, tra l'altro, una dettagliata procedura per la modificazione sostanziale delle sperimentazioni cliniche già autorizzate.

Ha disposto poi sia in ordine all'avvio, alla conclusione anche anticipata e all'interruzione temporanea della sperimentazione, sia in ordine alle comunicazioni di sicurezza nel contesto del controllo sperimentale del medicinale, così come in relazione ad eventuali controlli ed ispezioni dell'autorità nazionale nelle sedi di sperimentazione.

Tra queste disposizioni, la *procedura di autorizzazione preventiva*, in particolare, risulta di primario interesse in questo studio ed è dettagliatamente descritta agli articoli 4 e seguenti del Regolamento.

Essa appare piuttosto flessibile e spedita, e ciò in conformità alle istanze innanzi descritte della nuova amministrazione europea.

Per la sua conduzione non è stata prevista l'istituzione di alcun ulteriore nuovo apparato amministrativo se non quello informatizzato del *Portale UE*³⁷ il quale è istituito dall'EMA, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione³⁸.

Tale Portale costituisce il luogo virtuale per la costituzione del fascicolo della procedura, per il compimento delle notifiche e comunicazioni tra i soggetti coinvolti e per lo sviluppo di tutta la procedura autorizzativa.

Esso, assieme agli altri portali EudraCT e EudraVigilance, è gestito dall'Agenzia europea che ne consente l'accesso al pubblico, ad esclusione delle ipotesi in cui sussistano ragioni legate essenzialmente *i)* alla protezione di dati personali, *ii)* alla tutela di informazioni commerciali sensibili e confidenziali, nonché *iii)* alla esigenza di assicurare l'effettivo controllo e supervisione della sperimentazione da parte degli Stati membri.

Secondo la disciplina regolamentare, la domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica deve essere presentata attraverso il Portale UE agli Stati membri in cui il promotore intenda condurre il *trial*, tramite un fascicolo informatico.

³⁶ Cfr. articoli 31, 32 e 33 del Regolamento 536/2014/EU.

³⁷ Cfr. art. 5 e 80 del Regolamento 536/2014/EU.

³⁸ Cfr. Considerando 66 e artt. 81 e 82 del Regolamento 536/2014/UE.

Entro sei giorni dalla presentazione della domanda, lo Stato membro relatore notifica al promotore ed agli altri Stati membri interessati il suo ruolo.

Entro i successivi dieci giorni dalla presentazione del fascicolo, lo Stato relatore notifica la convalida della domanda del promotore se la riscontra completa ai sensi dell'Allegato I del Regolamento.

Diversamente, viene fissato al promotore un termine massimo di dieci giorni per l'integrazione della documentazione o la presentazione di osservazioni esplicative.

La mancata notifica entro i dieci giorni equivale alla convalida.

Se il promotore non presenta le integrazioni documentali, o le osservazioni richieste, esso decade dalla domanda la quale può comunque essere riproposta in seguito.

In caso contrario entro cinque giorni dal ricevimento delle integrazioni, lo Stato relatore convalida.

Una volta convalidata l'istanza, la domanda viene considerata secondo procedimenti differenti e paralleli, relativi ai diversi ordini di valutazione suddivisi nella I e nella II parte del giudizio³⁹.

In merito alla parte I, infatti, entro quarantacinque giorni dalla data di convalida, lo Stato relatore presenta attraverso il Portale UE la relazione di valutazione, comprensiva delle conclusioni di merito di accettazione, di accettazione con condizioni ovvero di rifiuto dell'istanza⁴⁰.

³⁹ Tra gli elementi di cui alla I parte della valutazione, analiticamente considerati all'art. 6 del Regolamento, sono contemplati anche quelli relativi ai *benefici terapeutici e per la salute pubblica nonché quelli dei rischi e degli inconvenienti per i soggetti coinvolti nella sperimentazione*.

In particolare tali elementi sono valutati tenendo in considerazione i seguenti aspetti: *“le caratteristiche dei medicinali sperimentali e le conoscenze in merito, la rilevanza della sperimentazione clinica”* nonché *“l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo conto degli approcci statistici, del disegno della sperimentazione clinica e della metodologia usata”*.

Tra gli elementi della II parte della valutazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione, di cui al successivo articolo 7, compaiono quelli relativi alla conformità di quest'ultima ai requisiti in materia di *consenso informato* di cui al menzionato Capo V, nonché quelli in relazione alle modalità di arruolamento dei soggetti coinvolti nella sperimentazione e della raccolta, conservazione ed uso futuro dei loro campioni biologici.

⁴⁰ Cfr. art. 6 (4) Regolamento 536/2014/EU. Ai sensi del precedente par. 3 *“La relazione di valutazione include una delle seguenti conclusioni in merito agli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione:*

a) la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti dal presente regolamento;

b) la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti dal presente regolamento, ma è subordinata alla conformità a determinate condizioni che sono specificatamente elencate in tale conclusione; o

c) la conduzione della sperimentazione clinica non è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel

Nell'evenienza in cui riguardi più Stati, la valutazione della I parte viene suddivisa in tre fasi.

Di esse, la prima attiene la valutazione iniziale da parte dello Stato relatore.

La seconda fase di revisione si svolge con il coordinamento degli Stati membri interessati mentre la terza fase, c.d. di consolidamento, viene compiuta da parte dello Stato relatore, il quale deve tenere debitamente conto delle osservazioni rappresentate dagli Stati coinvolti⁴¹.

Circa l'analisi degli aspetti relativi alla II parte della valutazione, entro quarantacinque giorni dalla data di convalida, ogni Stato rende la propria valutazione, compresa la conclusione.

Nel medesimo termine ciascuno Stato interessato può chiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati, informazioni aggiuntive relative alla II parte⁴².

La decisione in ordine all'autorizzazione alla sperimentazione, assunta da incaricati nazionali di cui siano garantite l'imparzialità, le competenze e l'indipendenza⁴³, è analitica e pertinente gli elementi delle due parti che compongono la valutazione⁴⁴.

In particolare, per quanto riguarda la I parte, relativa ai *benefici terapeutici e per la salute pubblica e dei rischi per i soggetti coinvolti nella sperimentazione*, la determinazione di accettazione, eventualmente condizionata, dello Stato relatore prevale su quelle contrarie degli altri Stati membri⁴⁵.

La determinazione dello Stato relatore non può prevalere, invece, nelle ipotesi in cui: *i)* i soggetti coinvolti nella sperimentazione ricevano un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica dello Stato interessato; *ii)* si verifichi una violazione dei requisiti specifici per tipi speciali di medicinali approntati dalle disposizioni normative dello Stato contrario; *iii)* che vi siano contrarietà in merito alla sicurezza dei soggetti, ovvero alla affidabilità e robustezza dei dati presentati nella procedura tripartita sopra menzionata di cui ai par. 5 e 8 dell'art. 6 del Regolamento in esame.

Appare inoltre rilevante evidenziare che, in forza del quarto comma dell'articolo 8

presente regolamento."

⁴¹ Art. 6 (5) Regolamento 536/2014/EU.

⁴² Cfr. art. 7 (2) Regolamento 536/2014/EU.

⁴³ Cfr. art. 9 Regolamento 536/2014/EU.

⁴⁴ Cfr. art. 8 Regolamento 536/2014/EU.

⁴⁵ Art. 8 (2) Regolamento 536/2014/EU.

del Regolamento in esame, uno Stato membro interessato può rifiutarsi di autorizzare la sperimentazione clinica qualora ritenga, per giustificati motivi, che non siano rispettati elementi relativi alla II parte della relazione di valutazione.

Nel caso in cui la domanda di autorizzazione alla sperimentazione sia considerata non accettabile dallo Stato relatore per ragioni relative alla I parte della valutazione, tale rifiuto vale anche per tutti gli altri Stati membri coinvolti.

Occorre rilevare, infine, che il titolare dell'autorizzazione alla sperimentazione decade se entro due anni dall'autorizzazione non abbia iniziato la sperimentazione con l'inclusione in esso di qualche soggetto, ovvero se nel frattempo non la proroghi conformemente alla procedura del Capo III del medesimo regolamento.

Il numero degli Stati membri interessati dallo studio sperimentale può essere peraltro aumentato in conformità alla procedura di cui al successivo articolo 14.

La domanda di autorizzazione rifiutata, ritirata o per cui il richiedente sia decaduto può essere presentata nuovamente in un momento successivo.

Da tale succinta descrizione è possibile ricavare alcune brevi considerazioni.

Anzitutto sembra corretto sostenere che in tale disciplina, tra gli interessi considerati vi è, in primo luogo, quello preponderante della tutela dei soggetti coinvolti nella sperimentazione.

Esso non può mai recedere innanzi ad altre istanze di natura scientifica, economica o di altro tipo.

Infatti, qualora nella sperimentazione del medicinale tale dimensione di interesse, ed in particolare quella relativa alla incolumità ed alla sicurezza dei partecipanti, fosse incisa in senso negativo, il test dovrebbe senz'altro venire interrotto o sospeso⁴⁶.

Conferma tale ordine di cose, ad esempio, la possibilità per il singolo Stato interessato di rigettare l'istanza alla sperimentazione nell'evenienza considerata della minor tutela per i soggetti della sperimentazione rispetto a quella praticata nel proprio territorio nazionale⁴⁷.

⁴⁶ Cfr. a proposito l'articolo 38 del Regolamento 536/2014/UE - *Interruzione temporanea o conclusione anticipata da parte del promotore per motivi inerenti alla sicurezza dei soggetti*.

⁴⁷ Cfr. inoltre l'art. 8 (4) secondo il quale *“Uno Stato membro interessato rifiuta di autorizzare una sperimentazione clinica qualora non concordi con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione dello Stato membro relatore per uno qualsiasi dei motivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, o qualora ritenga, per motivi debitamente giustificati, che gli aspetti trattati nella parte II della relazione di valutazione non siano rispettati, oppure qualora un comitato etico abbia espresso un parere negativo che, a norma del diritto dello Stato membro*

Tale profilo viene ulteriormente valorizzato nel caso in cui a riscontrare l'inaccettabilità della sperimentazione sia lo Stato relatore poiché in tale evenienza il rifiuto vale per tutti gli Stati interessati dalla procedura⁴⁸.

Sussiste, inoltre, la dimensione dell'interesse del richiedente: quello all'autorizzazione alla sperimentazione, funzionale a quello finale alla commerciabilità del farmaco⁴⁹.

Entrambi i profili d'interesse, tuttavia, possono essere soddisfatti nella misura in cui risultino coincidenti con quello alla tutela della salute⁵⁰.

A questo riguardo occorre evidenziare, infatti, che in senso eccezionale rispetto alla logica generale del mercato unico presentata nelle norme dei Trattati⁵¹, la disciplina precauzionale del mercato dei farmaci subordina l'iniziativa economica privata ai requisiti menzionati i quali, di fatto, coincidono con l'utilità ed il *bisogno generale* di medicinali *sicuri ed efficaci*, oltre che di *qualità*.

In questo senso, pertanto, se da un lato la dimostrazione della *qualità*, della *sicurezza* e dell'*efficacia* del medicinale costituisce la *condizione precauzionale* alla sua emissione sul mercato, essa, dall'altro, costituisce anche la *ragione* assorbente dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In altre parole, è proprio perché il medicinale concorre a soddisfare il *bisogno generale* di farmaci di *qualità, sicuri ed efficaci* che viene autorizzato al commercio e questo, soprattutto, in considerazione del fatto che il regime di tale atto autorizzativo è preordinato alla tutela della salute, sia pubblica che individuale⁵².

interessato, è valido nell'intero territorio di tale Stato membro. Tale Stato membro prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto."

⁴⁸ Cfr. art. 8 (5) per il quale, infatti: "Se, secondo la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione clinica non è accettabile, detta conclusione è considerata la conclusione di tutti gli Stati membri interessati."

⁴⁹ Cfr. Considerando 3 della Direttiva 2001/83/CE.

⁵⁰ E ciò nonostante tale interesse sia determinato conclusivamente nella formula valutativa descritta rischio/beneficio che implica anche la possibilità di eventi nocivi.

⁵¹ In senso generale, e salva l'eccezione di cui all'art. 36 del TFUE sui limiti alla libera circolazione delle merci per motivi, tra l'altro, di moralità pubblica, ordine pubblico, pubblica sicurezza e di tutela della salute, i Trattati non subordinano l'iniziativa economica al controllo pubblico circa la rispondenza del prodotto da commercializzare al *bisogno* ed alla *utilità* generale ed invece attribuiscono al mercato stesso il potere di determinare il *bisogno* dei consumatori cfr. P. SAVONA, *La regolazione del rischio nell'Unione Europea*, cit., p. 90 e ss.

⁵² Cfr. Considerando 2 della Direttiva 2001/83/CE secondo il quale: "Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica." e l'art. 1, n. 28) e 28 bis) della medesima Direttiva: "rischi connessi all'utilizzazione del medicinale: — ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del

In particolare, tale coincidenza dell'interesse privato con quello pubblico generale, ad esempio, è evidenziato allorché l'introduzione del medicinale nel mercato produca un miglioramento delle condizioni di salute della popolazione destinataria, ovvero qualora, a parità di efficacia terapeutica, ne comporti un vantaggio di tipo economico per la spesa pubblica⁵³.

L'altro interesse fondamentale considerato dalla disciplina in esame è quello alla *solidità* ed *affidabilità* dei *dati* ottenibili con la pratica clinica di controllo sperimentale.

Esso deve essere valutato tenendo conto degli approcci statistici e del disegno della sperimentazione clinica, nonché della metodologia usata⁵⁴.

Tale interesse alla solidità e alla affidabilità dei dati, oltre a rivestire un evidente rilievo generale nell'ottica del progresso conoscitivo della comunità scientifica mondiale, appare invero inscindibilmente legato al primo, relativo alla tutela e sicurezza dei partecipanti e della popolazione destinataria del trattamento.

Infatti, non è un caso che la dimensione della affidabilità e della robustezza delle informazioni debba essere valutata nella medesima parte della valutazione, affianco a quella dei rischi e degli inconvenienti.

Sembra piuttosto chiaro che la seconda dimensione implichi anche la prima, nel senso che l'*incertezza* racchiusa nel *rischio* di inconvenienti, tanto per i partecipanti al test quanto per la popolazione destinataria del medicinale, sia direttamente proporzionale al grado di *inaffidabilità* e *fragilità* dei dati ottenibili dallo studio sperimentale.

A ben guardare, come si intende chiarire nel proseguo del lavoro, è proprio su questi due profili che si sintetizza la menzionata valutazione conclusiva circa la sussistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole per il farmaco da immettere in commercio.

Senza volere qui anticipare argomenti trattati poi, occorre rilevare che, nonostante non si ignori che le sperimentazioni cliniche presentino dei profili di incertezza ineliminabili a priori, il grado di tale incertezza e, conseguentemente, la misura del

medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica; — ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente" ed il "*rapporto rischio/beneficio: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino.*"

⁵³ In questo senso, in particolare, le *valutazioni costo-efficacia*. In merito a queste ultime, in ambito nazionale italiano, cfr. il quinto comma dell'art. 48 del DI 269/2003 riportato nel precedente capitolo.

⁵⁴ Cfr. art. 6 Regolamento 536/2014/UE.

rischio varia grandemente soprattutto in relazione all'affidabilità e robustezza dei dati ottenibili dal test clinico.

Questi ultimi, a loro volta, dipendono, oltre al resto, dalla formulazione dei quesiti sperimentali, dal tipo di progettazione, dallo sviluppo e dalle modalità di conduzione concreta del *clinical trial*.

Tali elementi, infatti, si riflettono nei tipi e modalità di *rilevazione*, di *elaborazione*, di *presentazione* ed *interpretazione* dei risultati dell'indagine statistica della sperimentazione clinica.

Evidentemente, tali modalità risentono anche dello *sfondo conoscitivo* presupposto al protocollo sperimentale e del *metodo logico* della sequenza conoscitiva il quale, in ultima analisi, diviene, come si vedrà poi, la *ratio* della decisione amministrativa di AIC.

2. Elementi delle procedure di AIC.

2.1 Profili documentali.

Prima che un prodotto medicinale possa essere venduto o prescritto nel mercato europeo dei farmaci è necessario che se ne ottenga l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)⁵⁵.

Il provvedimento di AIC contiene, tra l'altro, anche le condizioni e/o le indicazioni relative alle specifiche, ad esempio, alle modalità di somministrazione, dosaggio e popolazione di riferimento.

Per poter ottenere l'AIC, il richiedente deve presentare documentazione *dimostrante* che il medicinale è idoneo ad essere diffuso tra il pubblico poiché soddisfa i requisiti di *qualità*, di *sicurezza* e di *efficacia*⁵⁶.

⁵⁵ Art. 3 del Regolamento 726/2004/CE ed art. 6 della Direttiva 2001/83/CE; in letteratura sull'argomento cfr. S. SHORTHOSE, S. FAIRCLIFFE, *Obtaining a Marketing Authorisation*, in S. SHORTHOSE (a cura di), *Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2014.

⁵⁶ Cfr. art. 12 del Regolamento 726/2004/CE (*L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata se, verificati le informazioni e i documenti presentati a norma dell'articolo 6, emerge che il richiedente non ha dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale*) e l'art. 26 in combinazione con l'art. 1, n. 28 e 28 bis) della Direttiva 2001/83/CE.

L'art. 26 in particolare, così recita: "*L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater, risulti una delle circostanze seguenti:*

a) *il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;*
 b) *l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente; o*

A questo proposito, quindi, il richiedente presenta un dossier, secondo le specifiche indicazioni normative⁵⁷, affinché le competenti autorità europee o nazionali possano formulare a proposito una valutazione di controllo sulla quale poi possa fondarsi il provvedimento conclusivo, di autorizzazione o di rifiuto.

A comprova del carattere integrato del controllo europeo sui prodotti farmaceutici si riscontra che le caratteristiche ed i requisiti documentali da osservarsi in tutte le procedure sono sostanzialmente identici a prescindere dal livello europeo o nazionale in cui si voglia ottenere l'AIC.

Può variare, invece, il livello di dettaglio della documentazione da fornire all'Amministrazione così come i requisiti istruttori in relazione ai diversi tipi di medicinali, come ad esempio per i medicinali che presentino organismi geneticamente modificati, ovvero predisposti per la popolazione pediatrica⁵⁸.

In particolare in merito alla documentazione da presentare per l'AIC pare opportuno evidenziare che il *Volume 2B of the Notice to Applicants (NTA)*⁵⁹, di cui la prima edizione venne pubblicata già nel 1986, predispone una vera e propria guida per la

c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.”

Nonostante l'apparente diversa intensità dell'onere probatorio approntato dai due testi normativi indicati, sembra ragionevole sostenerne invece la sostanziale equivalenza.

Occorre evidenziare, infatti, che le tre ipotesi di rigetto documentale elencate nell'ultimo articolo citato si riferiscono rispettivamente ai profili della *sicurezza*, dell'*efficacia* e della *qualità* del medicinale.

In particolare, l'ipotesi di rigetto che si riferisce alla valutazione del rapporto rischio/beneficio (“una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino” ovvero sia “ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica”) presuppone, anzitutto, la determinazione documentata dell'efficacia riferibile al medicinale (espressa in termini matematico-statistici) e ne comporta il confronto con il rischio [la *probabilità di effetti dannosi per la salute - del paziente o pubblica* - (cfr. *Pfizer Animal Health SA v Council*, T-13/99, [2002] ECR II-3305 punto 147)] riconducibile ai profili della qualità, della sicurezza ovvero dell'efficacia medesima del farmaco.

In altre parole, nell'individuazione della *probabilità di effetti dannosi per la salute* riconducibili ai profili della qualità, della sicurezza o dell'efficacia, è implicata anche una stima circa la sicurezza del medicinale che, come visto in precedenza, viene sviluppata già con le primissime fasi della sperimentazione relative alla individuazione delle dosi di tolleranza del farmaco.

⁵⁷ Per l'ambito europeo si indica, in particolare, il Regolamento n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, il quale richiama la disciplina prevista per l'ambito nazionale e, in particolare, l'articolo 8, paragrafo 3, gli articoli 10, 10 bis, 10 ter o 11 e all'allegato I della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001; per il sistema italiano, nello specifico, il DLgs 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive Direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE; per quello del Regno Unito, nello specifico, The Human Medicines Regulations 2012 (S.I. 1916/2012).

⁵⁸ In particolare il grado di dettaglio può variare a seconda che il prodotto medicinale sia ordinario, specifico, biologico oppure per terapie avanzate.

⁵⁹ Reperibile on line all'indirizzo web http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

redazione del dossier da presentare per le istanze di AIC, valida per tutte e quattro le procedure.

In particolare, l'edizione delle NTA aggiornata al giugno 2006 tiene conto degli accordi internazionali con la *International Conference on Harmonization (ICH)* del novembre 2000 sulla struttura ed il formato di *Common Technical Document (CTD)*, operativi sia per le aree nord americana, giapponese ed europea, ma anche per altri paesi non-ICH, quali ad esempio l'Australia e la Svizzera.

Questo quadro disciplinare sui requisiti documentali, peraltro, è stato incorporato ed implementato dalla menzionata Direttiva 2001/83/CE ed è ora obbligatorio per tutti i paesi aderenti alla ICH.

Tale disciplina comune di requisiti documentali è chiaramente funzionale, da un lato, nel quadro della progressiva integrazione del mercato, ad omologare i meccanismi delle prerogative per accedervi e, dall'altro, a semplificare e chiarire all'Amministrazione le sequenze in cui si svolge il controllo valutativo.

In particolare, secondo lo schema predisposto da tali NTA, la documentazione viene suddivisa in cinque differenti moduli.

Il primo è dedicato alle informazioni di tipo amministrativo relative allo specifico ambito procedurale in cui il dossier viene presentato e contiene, tra l'altro, un sommario con le specifiche caratteristiche del prodotto, il modello di impacchettamento e di foglietto illustrativo.

Il secondo è dedicato, invece, ai sommari di sintesi delle specifiche del prodotto relative alla produzione (qualità), alle sperimentazioni non cliniche, alle sperimentazioni cliniche (sicurezza ed efficacia).

Il terzo contiene le informazioni di dettaglio relative alla dimensione della qualità delle caratteristiche chimiche, farmaceutiche e biologiche.

Il quarto modulo attiene alla documentazione della sperimentazione tossicologica e farmacologica non clinica (sicurezza).

L'ultimo modulo, infine, riguarda la documentazione specifica della sperimentazione clinica (efficacia).

Pare assai opportuno evidenziare, soprattutto per le considerazioni che si intende svolgere nel quarto capitolo, che la disciplina in esame, tuttavia, non fornisce affatto

indicazioni di discriminare in ordine a quale debba essere il contenuto del dossier per risultare *sufficientemente dimostrativo*.

Tanto meno suggerisce specifiche metodologie sperimentali per ottenere informazioni *robuste e solide* a comprova della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del farmaco.

La circostanza della omogeneità della documentazione istruttoria e delle conseguenti valutazioni di controllo suggerisce, allora, di concentrare l'attenzione sul procedimento di autorizzazione centralizzata, paradigmatico anche per gli altri, per poi puntualizzare alcuni eventuali profili di interesse specifico presentati dalle altre procedure europee, di mutuo riconoscimento e decentrate, nonché da quelle nazionali⁶⁰.

2.2 Sulla procedura centralizzata.

L'autorizzazione centralizzata europea, oltre ad essere necessitata per alcuni specifici tipi di prodotti medicinali⁶¹ ed opzionale per altri⁶², consente la diffusione del farmaco in tutta l'area del mercato unico.

La procedura centralizzata è disciplinata dal Regolamento 726/2004/CE, poi modificato anche dal successivo Regolamento 219/2009/CE, dal Regolamento 1235/2010/UE e, da ultimo, dal Regolamento 1027/2012/UE.

Tale normativa è stata emessa precipuamente allo scopo, da un lato, di migliorare il funzionamento delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali della Comunità e, dall'altro, di tenere conto dell'evoluzione probabile della scienza e della tecnologia nonché del futuro allargamento dell'Unione Europea⁶³.

Il principio fondamentale dell'attività di controllo autorizzativo dei medicinali, che si rinviene direttamente nella fonte regolamentare in esame, è quello per cui nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione devono essere prese

⁶⁰ Le quali rinvergono la loro disciplina fondamentale tutte nella Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e ss. mm. ii.

⁶¹ Cfr. art. 3 e Allegato del Regolamento 726/2004/CE.

⁶² Cfr. Considerando 9 ed art. 3 comma 2 del Regolamento 726/2004/CE.

⁶³ Cfr. Considerando 2 e 3 del Regolamento 726/2004/CE.

in base a criteri scientifici oggettivi di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o da altro tipo⁶⁴.

In conformità alla disciplina tratteggiata dal Regolamento in esame, allora, la domanda di AIC centralizzata⁶⁵, corredata di tutta la documentazione richiesta sopra descritta⁶⁶, deve essere presentata all'EMA⁶⁷ la quale, tramite il suo Comitato per i medicinali per uso umano, formula il proprio parere su qualsiasi problema di ammissibilità dei fascicoli presentati secondo la procedura centralizzata, ovvero di rilascio dell'AIC⁶⁸.

Entro i 210 giorni successivi all'inoltro di una domanda valida di AIC centralizzata, l'Agenzia provvede al rilascio del proprio parere.

La durata della valutazione ed analisi della documentazione e delle informazioni scientifiche in essa contenuta, tuttavia, deve essere di almeno ottanta giorni, a meno che il relatore ed il correlatore non dichiarino di aver terminato precedentemente⁶⁹.

È previsto espressamente altresì che, se debitamente motivata, il Comitato possa presentare una istanza di proroga della durata dell'analisi dei dati della domanda di AIC.

Per l'elaborazione del proprio parere, il Comitato per i medicinali ad uso umano, anzitutto, deve verificare la completezza e conformità dei documenti ai requisiti della Direttiva 2001/83/CE.

A questo proposito, eventualmente, può chiedere al richiedente di completare entro un certo termine le informazioni che accompagnano la domanda⁷⁰.

In questo caso, il termine dei 210 giorni per la emissione del parere è sospeso fino alla presentazione delle informazioni complementari richieste.

Tale termine è sospeso altresì durante il periodo di tempo concesso al richiedente per predisporre esplicazioni orali o scritte.

⁶⁴ Cfr. Considerando 13 del Regolamento 726/2004/CE.

⁶⁵ Essa deve essere presentata in conformità alla guida dettagliata sulla forma in cui vanno presentate le domande di autorizzazione redatta dalla Commissione in forza dell'art. 6 (4) del Regolamento in oggetto.

⁶⁶ Art. 6 del Regolamento 726/2004/CE.

⁶⁷ Cfr. art. 4 del Regolamento 726/2004/CE.

⁶⁸ Cfr. art. 5 del Regolamento 726/2004/CE.

⁶⁹ Cfr. art. 6 del Regolamento 726/2004/CE.

⁷⁰ Art. 7 (1 b) del Regolamento 726/2004/CE.

Secondo il disposto dell'articolo 7 del Regolamento in esame, l'analisi e la valutazione delle informazioni da parte del Comitato per i medicinali è funzionale essenzialmente al riscontro delle condizioni regolamentari per il rilascio dell'AIC.

A questo scopo, tra l'altro, il Comitato *“può chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o ad un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro di testare il medicinale per uso umano, le sue materie prime e, se necessario, i prodotti intermedi o altri componenti, per assicurare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante, e descritti nella domanda, siano soddisfacenti”*⁷¹.

Il Comitato, inoltre, può approfondire la sussistenza del requisito della qualità del medicinale (produzione) sia promuovendo l'integrazione documentale ed informativa dell'istante, sia svolgendo attività ispettiva del sito produttivo.

In ogni caso tali operazioni devono compiersi entro il termine dei 210 giorni indicato⁷².

Per lo svolgimento di queste valutazioni di controllo scientifico, il Comitato per i medicinali ad uso umano nomina un proprio relatore al quale è affiancato anche un relatore nominato dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza il quale opera in stretta collaborazione con il primo⁷³.

Nella formulazione delle proprie opinioni, il Comitato per i medicinali deve adoperarsi al massimo delle sue possibilità per raggiungere il consenso scientifico tra i suoi componenti.

Tuttavia, se tale consenso non può essere raggiunto, l'opinione deve essere formulata in conformità alla posizione della maggioranza dei suoi membri, con la menzione anche delle opinioni divergenti⁷⁴.

Nel caso in cui, al termine della propria analisi, l'Agenzia riscontri che l'istanza non è conforme ai criteri di autorizzazione, ovvero rinvenga altre ragioni che giustifichino la modificazione della documentazione presentata, ovvero ancora, giudichi che l'AIC non possa essere rilasciata senza apporvi condizioni, essa lo deve comunicare immediatamente al richiedente.

Quest'ultimo, nei successivi 15 giorni, può replicare con un'istanza di riesame da

⁷¹ Art. 7 (1 b) del Regolamento 726/2004/CE.

⁷² Art. 8 (2) del Regolamento 726/2004/CE.

⁷³ Cfr. art. 62 del Regolamento 726/2004/CE.

⁷⁴ Cfr. l'art. 61 (7) del Regolamento 726/2004/CE.

integrare nelle motivazioni entro sessanta giorni⁷⁵.

Il Comitato riesamina il proprio parere secondo la disciplina di cui all'art. 62 (1) entro i successivi sessanta giorni dal ricevimento delle motivazioni

In forza di tale disposizione, il meccanismo di revisione prevede la nomina di un relatore, ed eventualmente di un correlatore, diversi da quelli nominati per il parere iniziale.

Il riesame, nello specifico, deve attenere solo ed esclusivamente i punti del parere inizialmente individuati dal richiedente e può fondarsi solo su dati scientifici che erano disponibili all'atto dell'adozione del parere iniziale da parte del comitato.

Inoltre, se l'istante lo ritiene opportuno, può essere richiesto che il Comitato per i medicinali si avvalga, nel riesame, di un gruppo scientifico consultivo.

Entro 15 giorni dalla adozione del parere, l'Agenzia trasmette il parere definitivo sull'istanza alla Commissione, agli Stati membri e al richiedente.

Nel caso che il parere sia favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ad esso sono allegati diversi ulteriori documenti specificamente indicati all'articolo 9 del Regolamento 726/2004.

Tra essi si rinvergono anche una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, una raccomandazione relativa alla frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, così come un elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

La Commissione è tenuta, entro 30 giorni dalla ricezione del parere, a elaborare un progetto di decisione sulla domanda.

Nel caso in cui la Commissione intenda discostarsi dal parere dell'agenzia, essa è tenuta ad includere nel progetto di decisione una spiegazione dettagliata delle ragioni delle differenze valutative; il progetto di decisione è successivamente inviato al richiedente e agli Stati membri⁷⁶.

⁷⁵ Cfr. art. 9 del Regolamento 726/2004/CE.

⁷⁶ Art. 10 del Regolamento 726/2004/CE.

La Commissione, quindi, adotta la determinazione definitiva⁷⁷, secondo la procedura d'esame di comitologia⁷⁸, entro i 15 giorni successivi alla conclusione della procedura.

A tale scopo necessita, pertanto, anche del parere del proprio Comitato permanente per i medicinali per uso umano⁷⁹ il quale è formulato dalla maggioranza prevista dall'articolo 16, paragrafi 4 e 5, del trattato sull'Unione europea⁸⁰ e, ove applicabile, dall'articolo 238, paragrafo 3, TFUE⁸¹, per gli atti che devono essere adottati dal Consiglio su proposta della Commissione.

La decisione finale, in ogni caso, viene adottata dalla Commissione⁸².

⁷⁷ Art. 10 (2) del Regolamento 726/2004/CE.

⁷⁸ Cfr. art. 87, par. 3 del Regolamento 726/2004/CE che rinvia agli articoli 4, 7 ed 8 della Decisione 1999/468/CE (art. 4: *“Il rappresentante della Commissione sottopone al comitato un progetto delle misure da adottare. Il comitato esprime il parere sul progetto entro un termine che il presidente può stabilire in funzione dell'urgenza della questione in esame. Il parere è formulato alla maggioranza prevista dall'articolo 205, paragrafo 2, del trattato per l'adozione delle decisioni che il Consiglio deve prendere su proposta della Commissione. Nelle votazioni in seno al comitato, ai voti dei rappresentanti degli Stati membri è attribuita la ponderazione definita nell'articolo citato. Il presidente non partecipa al voto.”*) ma ora, dopo il Trattato di Lisbona, l'art. 13, 5 (escluso il secondo ed il terzo comma del par. 4), 10 ed 11 del Regolamento n. 182/2011/UE del 16 febbraio 2011 che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione.

⁷⁹ Cfr. l'art. 87 (1) del Regolamento 726/2004/CE e l'art. 121 della Direttiva 2001/83/CE.

⁸⁰ Per i quali paragrafi 4 e 5: *“A decorrere dal 1° novembre 2014, per maggioranza qualificata si intende almeno il 55% dei membri del Consiglio, con un minimo di quindici, rappresentanti Stati membri che totalizzano almeno il 65% della popolazione dell'Unione.*

La minoranza di blocco deve comprendere almeno quattro membri del Consiglio; in caso contrario la maggioranza qualificata si considera raggiunta.

Le altre modalità che disciplinano il voto a maggioranza qualificata sono stabilite all'articolo 238, paragrafo 2 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea. 5. Le disposizioni transitorie relative alla definizione della maggioranza qualificata applicabili fino al 31 ottobre 2014 e quelle applicabili fino al 31 ottobre 2014 e quelle applicabili tra il 1° novembre 2014 e il 31 marzo 2017 sono stabilite dal protocollo sulle disposizioni transitorie.”

⁸¹ Per il quale: *“A decorrere dal 1° novembre 2014 e fatte salve le disposizioni stabilite dal protocollo sulle disposizioni transitorie, nei casi in cui, a norma dei trattati, non tutti i membri del Consiglio partecipano alla votazione, per maggioranza qualificata si intende quanto segue:*

a) per maggioranza qualificata si intende almeno il 55% dei membri del Consiglio rappresentanti gli Stati membri partecipanti che totalizzano almeno il 65% della popolazione di tali Stati.

La minoranza di blocco deve comprendere almeno il numero minimo di membri del Consiglio che rappresentano oltre il 35% della popolazione degli Stati membri partecipanti, più un altro membro; in caso contrario la maggioranza qualificata si considera raggiunta.

b) In deroga alla lettera a), quando il Consiglio non delibera su proposta della Commissione o dell'alto rappresentante dell'Unione per gli affari esteri e la politica di sicurezza, per maggioranza qualificata si intende almeno il 72% dei membri del Consiglio rappresentanti gli Stati membri partecipanti, che totalizzano almeno il 65% della popolazione di tali Stati.”

⁸² Art. 10 (2) del Regolamento 726/2004/CE.

Se l'istante, prima di avere ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, ritira la domanda di autorizzazione ancora prima che si sia espressa su questa l'Agenzia, egli è tenuto a comunicare alla medesima i motivi di tale atto.

A questo riguardo l'Agenzia deve rendere accessibili al pubblico le informazioni previa eliminazione di tutte le informazioni di natura commerciale riservata.

Come già evidenziato, l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere rifiutata se l'Amministrazione riscontra che *l'istante non ha fornito adeguata o sufficiente dimostrazione della qualità, della sicurezza, o della efficacia del medicinale*.

Inoltre l'autorizzazione deve essere rifiutata se i dati, le informazioni, o i documenti del dossier dell'istanza di AIC che non sono corretti ovvero se mancano di requisiti essenziali previsti dalla disciplina vigente⁸³.

Il rifiuto all'autorizzazione al commercio del farmaco, oltre a costituire divieto di commercializzazione in tutto il territorio dell'unione, deve essere pubblicato assieme alle motivazioni che lo fondano.

In senso opposto, invece, l'autorizzazione all'immissione in commercio, ottenuta secondo la procedura centralizzata, conferisce al suo titolare, in ogni Stato membro, gli stessi diritti e obblighi derivanti da un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da tale Stato membro.

La relazione sulla valutazione di autorizzazione, assieme alla motivazione del parere favorevole al rilascio, redatta dal Comitato per i medicinali, sono, peraltro, immediatamente pubblicate dall'EMA.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione, è tenuto ad informare l'agenzia delle date di effettiva immissione in commercio così come di qualunque eventuale cessata commercializzazione, temporanea o permanente, di tale medicinale in uno degli Stati membri.

L'autorizzazione all'immissione in commercio, infine, gode di una validità di cinque anni che, tuttavia, decade se il suo titolare non la sfrutta nei successivi tre anni dal rilascio⁸⁴.

Trascorsi cinque anni dal rilascio dell'autorizzazione, sulla base di una nuova

⁸³ Cfr. art. 12 del Regolamento 726/2004/CE.

⁸⁴ Art. 14 del Regolamento 726/2004/CE.

CAPITOLO III

valutazione dell'agenzia del rapporto rischio/beneficio⁸⁵, l'AIC può essere rinnovata acquisendo così validità illimitata⁸⁶.

* * *

Sembra fondato affermare che la descritta procedura di AIC centralizzata è informata al descritto nuovo modello di amministrazione per consenso⁸⁷ cui ci si è riferiti all'inizio del capitolo precedente, relativo all'organizzazione.

In particolare, infatti, sia il Comitato per i medicinali ad uso umano dell'agenzia che la Commissione europea, assieme al proprio Comitato permanente, sviluppano e consolidano le ragioni a fondamento delle proprie determinazioni secondo meccanismi di maggioranza, semplice o qualificata.

Come già evidenziato, peraltro, tali determinazioni sono assunte da organi collegiali costituiti da rappresentanti e da scienziati degli Stati membri dell'Unione.

Se tale modalità appare utile al perseguimento della progressiva integrazione del mercato unico europeo dei prodotti medicinali, essa non manca di sollevare profili di perplessità.

E ciò quantomeno in relazione alla terminologia utilizzata dalla normativa di riferimento ed al conseguente grado di controllabilità del potere esercitato da tali enti consultivi e decisori.

Da un lato, infatti, viene richiesto al richiedente di fornire la dimostrazione circa la qualità la sicurezza e l'efficacia del farmaco e, dall'altro, su tale dimostrazione deve maturarsi il consenso scientifico della maggioranza dei componenti degli organi consultivi in ordine alla sua sufficienza comprovante.

Se, come visto, la ragione che condiziona e che giustifica l'emissione dell'AIC del farmaco consiste nei fatti, dimostrati in quanto riscontrati nella realtà fenomenica,

⁸⁵ A questo proposito, l'art. 14 del Regolamento 726/2004/CE dispone che: *“A tal fine il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'agenzia, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione ai sensi del paragrafo 1, una versione consolidata del documento relativo al profilo di qualità, di sicurezza e di efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del capo 3, e le informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.”*

⁸⁶ Art. 14 del Regolamento 726/2004/CE.

⁸⁷ Cfr. in particolare l'art. 61 (7), art. 87, par. 3 del Regolamento 726/2004/CE e gli articoli 4, 7 ed 8 della Decisione 1999/468/CE già richiamati in precedenza ma ora, dopo il Trattato di Lisbona, l'art. 13, 5 (escluso il secondo ed il terzo comma del par. 4), 10 ed 11 del Regolamento n. 182/2011/UE del 16 febbraio 2011 che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione.

della qualità, della sicurezza e della efficacia del farmaco a tutela della salute pubblica, come è possibile che su tali fatti riscontrati e dimostrati debba maturarsi anche il consenso della maggioranza dei componenti degli organi collegiali?

Tale questione acquisisce maggiore importanza ove si ponga mente al fatto che le determinazioni in esame sono adottate nell'ottica della funzione di tutela effettiva della salute, tanto nella sua dimensione pubblica che in quella individuale del singolo paziente.

A questo proposito, allora, appare più corretto ritenere che tali deliberazioni consultive abbiano ad oggetto non tanto la sussistenza dei fatti, genericamente intesa, quanto piuttosto il giudizio sulla rilevazione, l'elaborazione, la presentazione e l'interpretazione dei dati matematico-statistici di probabilità, circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale, rilevati nell'indagine scientifica sperimentale.

Tale circostanza sembra legittimare l'affermazione per cui la ragione che condiziona e che giustifica l'emissione dell'AIC del farmaco consiste, non nei fatti certi della qualità, della sicurezza e della efficacia, quanto piuttosto nella probabilità della loro sussistenza, in quanto sufficientemente ricavabile dalla documentazione fornita dal richiedente.

Pertanto, al grado di sufficienza della dimostrazione della caratteristiche farmaceutiche corrisponde soltanto il grado della loro probabilità, non anche la loro esistenza certa nella singola evenienza concreta.

Come si vedrà, le conseguenze di tale situazione si riflettono in una maggiore incertezza e rischio nei confronti del singolo paziente, in particolare quello non compreso nella sperimentazione.

Pare fondato credere, allora, che la previsione di meccanismi di consenso sia dovuta fondamentalmente alla circostanza, che costituisce, peraltro, l'ipotesi in difesa della quale si argomenta in questo studio, che non vi è un solo modo per registrare, elaborare, interpretare e, quindi, conoscere i fatti a supporto della sicurezza e dell'efficacia del medicinale e che, invece, la scelta in ordine a tali modalità conoscitive materializza giudizi di valore di rilievo politico, poiché tali scelte

gnoseologiche concorrono a determinare il parametro logico per l'individuazione del livello di rischio accettabile per la società⁸⁸.

Tale circostanza appare particolarmente evidenziata nel contesto analizzato del procedimento di autorizzazione alla sperimentazione clinica del medicinale, ove la valutazione attiene soprattutto l'attendibilità dei criteri conoscitivi e di controllo sperimentale a tutela della salute proposti dal promotore con il suo progetto sperimentale.

Tuttavia essa non viene meno neanche nel contesto procedimentale di AIC, ove l'Amministrazione, infatti, controlla precipuamente che tali metodi di controllo utilizzati dal fabbricante, e descritti nella domanda, siano soddisfacenti⁸⁹.

Se questo, come si crede, corrisponde a verità allora il consenso degli organi collegiali consultivi e decisori è sostanzialmente funzionale alla scelta di tali criteri conoscitivi sperimentali.

Essi devono essere sufficienti, e quindi utili, nel quadro disciplinare tratteggiato dalla normativa e dai protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali, a fornire dati affidabili e robusti a dimostrazione dei caratteri della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale.

Tuttavia, dalle fonti normative non sembra possibile sapere in forza di quali criteri di discriminazione logico presupposti alla sua decisione, l'Amministrazione possa affermare

⁸⁸ Cfr. a proposito la *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, 2.2.2000, COM(2000) 1 final; in particolare il *Punto 5* del Sommario ed il successivo *Punto 5.1.3. - Incertezza scientifica* - secondo il quale, infatti: “L'incertezza scientifica deriva di solito da cinque caratteristiche del metodo scientifico: le variabili prescelte, le misurazioni effettuate, i campioni individuati, i modelli utilizzati e le relazioni causali impiegate. L'incertezza scientifica può derivare inoltre da controversie sui dati esistenti o dalla mancanza di dati. L'incertezza può riguardare elementi qualitativi o quantitativi dell'analisi.”

⁸⁹ Tale prospettiva, peraltro, non è sconsigliata nemmeno dalla disposizione del Considerando 7 alla Direttiva 2001/83/CE, richiamato implicitamente dal Considerando 14 del Regolamento 726/2004, per la quale, in sede di valutazione del rapporto rischio/beneficio “I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali.” Infatti, anche se le nocività ed i benefici attesi dal medicinale devono considerarsi in relazione reciproca ai fini del rapporto rischio/beneficio per l'AIC o la sua revoca (cfr. ad esempio *Artegodan GmbH v Commission*, T-74, 76, 83-85, 132, 137, e 141/00, [2002] ECR II-4945, punto 178), ciò non toglie che, antecedentemente, i due profili oggettivi fattuali della non nocività (sicurezza) e dei benefici debbano essere riscontrati in via autonoma e secondo criteri specifici per ognuno.

e scegliere, legittimamente, in ordine alla sufficienza ed utilità dei mezzi logico-metodologici della dimostrazione che il richiedente deve fornire.

Ciò nell'eventualità in cui non ci si riferisca, invece, alla legittimazione data dalla maggioranza dei componenti degli organi consultivi.

Essa, tuttavia, non può certo confondersi con i fatti della realtà fenomenica che, evidentemente, sussistono in tutta l'estensione della loro portata a prescindere dalla determinazione collegiale.

3. Elementi delle procedure nazionali.

Nel quadro della disciplina europea relativa all'AIC di livello nazionale, la principale fonte normativa di riferimento è data dalla Direttiva 2001/83/CE⁹⁰, e dalle sue successive modificazioni.

Con tale testo normativo il legislatore europeo si è posto l'obiettivo fondamentale di razionalizzare e chiarire le numerose disposizioni progressivamente introdotte a livello sovranazionale nella regolamentazione di settore a far data dalla Direttiva 65/65/CEE.

La disciplina della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale tratteggiata da tale Direttiva deve essere recepita ed implementata in tutti gli ordinamenti degli Stati membri.

La Direttiva in esame, oltre ad aver disposto nella sua parte iniziale numerose definizioni relative alla terminologia utilizzata, che peraltro costituisce un riferimento definitorio generale del settore, all'articolo 8 elenca la documentazione da presentarsi a corredo dell'istanza di AIC nazionale.

Essa deve essere conforme al modello descritto sopra di cui alle NTA, qui recepito all'Allegato I della Direttiva.

La procedura nazionale di AIC può svolgersi in relazione a quei medicinali che non siano ricompresi tra quelli che necessariamente devono essere approvati tramite la procedura centralizzata⁹¹ e che il richiedente intende commercializzare nel solo Stato membro ove instaura il procedimento.

⁹⁰ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e ss. mm. ii.

⁹¹ Cfr. art. 3 e Allegato del Regolamento 726/2004/CE.

Ancorché predisposta con una costruzione normativa diversa rispetto al Regolamento 726/2004/CE, anche in questo contesto procedimentale la sostanza dell'analisi del controllo amministrativo sul medicinale attiene ai medesimi profili e appare sostanzialmente la medesima.

Anche in questo caso, infatti, il richiedente è tenuto a fornire informazioni documentate in ordine ai requisiti di autorizzazione del medicinale.

Nello specifico, le documentazioni dell'istanza di AIC devono consentire il formarsi di un parere *sufficientemente fondato e scientificamente valido* sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio⁹².

Questi, secondo il tenore della stessa Direttiva, sono soddisfatti quando vengano contestualmente riscontrati un rapporto rischio/beneficio⁹³ favorevole, una efficacia terapeutica del medicinale sufficientemente documentata e la conformità del medicinale alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata dal richiedente⁹⁴.

Per il riscontro della sussistenza di tali condizioni, l'Amministrazione nazionale verifica la conformità del fascicolo presentato alle disposizioni normative, potendo chiedere a proposito anche una integrazione documentale.

Anche in questo caso, peraltro, essa può sottoporre il medicinale, le relative materie prime ed i prodotti intermedi o gli altri componenti, al controllo di un laboratorio ufficiale designato nello Stato membro interessato per accertare che i *metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo siano soddisfacenti*⁹⁵.

3.1. Elementi della procedura nazionale italiana.

⁹² Cfr. in particolare a questo proposito, il combinato disposto degli artt. 8, 26 e dal Modulo 5 dell'allegato I alla Direttiva 2001/83/CE relativi, rispettivamente, alla documentazione da allegare all'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio ed alle condizioni per il rifiuto dell'autorizzazione; in particolare, ai sensi del Modulo 5.2 dell'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE, tra l'altro, nel dossier dell'istanza di AIC, *“le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come: i) il protocollo, compreso il rationale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova...”*.

⁹³ Tale rapporto si riferisce, come visto, agli *effetti terapeutici del medicinale* rispetto ai *rischi connessi alla qualità, sicurezza ed efficacia* del medicinale *per la salute del paziente e la salute pubblica*, cfr. art. 1, n. 28 bis della Direttiva 2001/83/CE.

⁹⁴ Cfr. l'art. 26 della Direttiva 2001/83/CE.

⁹⁵ Cfr. l'art. 19 della Direttiva 2001/83/CE.

Tanto permesso in termini generali, occorre ora considerare brevemente alcune specificità della normativa di implementazione della Direttiva 2001/83/CE adottata a livello nazionale, italiano e britannico.

Per quanto riguarda il primo contesto ordinamentale nazionale che si vuole considerare, il testo normativo principale di riferimento è costituito dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219⁹⁶, il quale deve essere preso in considerazione assieme alle disposizioni pertinenti della Legge sul procedimento amministrativo 7 agosto 1990, n. 241 ed in particolare quelle riguardanti la partecipazione dell'interessato in caso di comunicazione di motivi ostativi all'accoglimento dell'istanza di cui all'art. 10 *bis*.

Il DLgs 219/2006 è suddiviso in 160 articoli a cui si aggiungono due allegati dei quali, rispettivamente, il primo relativo alla documentazione conforme al modello delle NTA da allegare all'istanza di AIC nazionale, mentre il secondo pertinente il *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* di cui all'art. 14 del DLgs in esame.

Il decreto legislativo in esame, dopo avere specificato l'ambito della sua applicazione effettiva, si dedica a disciplinare il procedimento di AIC nazionale.

In particolare, in forza dell'articolo 6, l'Agenzia italiana del farmaco è investita non soltanto della funzione di *risk assessment* e di *risk communication* ma anche di quella di *risk management*.

L'AIFA, infatti, non soltanto è competente a svolgere l'istruttoria, ma anche di adottare il provvedimento conclusivo di autorizzazione o rigetto dell'istanza.

Come nell'ambito centralizzato, la determinazione sulla domanda di AIC deve essere emessa entro 210 giorni dal ricevimento della domanda valida⁹⁷.

In particolare, anche per il nostro contesto nazionale, valgono ai fini della istruttoria della domanda i controlli già previsti con la Direttiva 2001/83/CE⁹⁸.

A tale proposito, gli organi consultivi della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) seguono i meccanismi decisionali di consenso illustrati nel precedente capitolo⁹⁹.

⁹⁶ Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153.

⁹⁷ Cfr. art. 29 del DLgs. 219/2006.

⁹⁸ Cfr. art. 30 del DLgs. 219/2006.

⁹⁹ Cfr. il Regolamento di cui alla Delibera n. 7 in data 20 gennaio 2014 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, reperibile on line all'indirizzo web http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Regolamento_CTS_CPR_102014.pdf

L'Agenzia, avvalendosi della Commissione Tecnico Scientifica, nel corso dell'istruttoria redige, altresì, un rapporto di valutazione e formula eventuali osservazioni sulla documentazione presentata a corredo della domanda.

Tale rapporto di valutazione, nello specifico, si concentra sui risultati delle prove farmaceutiche e della sperimentazione clinica.

Esso, successivamente, deve essere aggiornato ogni qualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti circa la valutazione della qualità, della sicurezza o dell'efficacia del medicinale autorizzato¹⁰⁰.

Anche nell'ambito nazionale, l'Autorità amministrativa, oltre a verificare la conformità del fascicolo al modello normativo, può sottoporre il medicinale a controlli sperimentali presso il laboratorio ufficiale dell'Istituto Superiore di Sanità per accertare che i *metodi di controllo impiegati del produttore e descritti nella documentazione siano soddisfacenti*¹⁰¹.

Inoltre, nel compimento di attività ispettive finalizzate ad accertare la veridicità dei dati sperimentali l'AIFA può controllare sperimentalmente la conformità del processo di produzione alle norme di buona fabbricazione, l'eticità delle sperimentazioni cliniche effettuate, nonché la conformità delle sperimentazioni alle norme vigenti.

L'autorizzazione, in circostanze eccezionali, obiettive e verificabili, e previa consultazione del richiedente, può essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinati obblighi¹⁰².

Essi, in particolare, possono riguardare profili attinenti alla sicurezza del medicinale.

La validità della prima autorizzazione rilasciata ha durata di cinque anni che, dopo il primo rinnovo, diviene illimitata¹⁰³.

Tuttavia, nell'evenienza in cui l'autorizzazione sia stata rilasciata alle condizioni sopra descritte, il suo mantenimento è subordinato alla valutazione annuale del rispetto delle condizioni medesime¹⁰⁴.

¹⁰⁰ Cfr. art. 32 del DLgs. 219/2006.

¹⁰¹ Art. 30, co. 1, lett. b) del DLgs. 219/2006.

¹⁰² Art. 33 del DLgs. 219/2006.

¹⁰³ Cfr. art. 38 del DLgs. 219/2006.

¹⁰⁴ Cfr. art. 33 del DLgs. 219/2006.

Qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva distribuzione del prodotto medicinale sul territorio nazionale entro i successivi tre anni dal rilascio.

L'Amministrazione, infine, nega l'AIC nelle stesse circostanze già descritte in relazione alla Direttiva 2001/83/CE.

In particolare, tra l'altro, qualora dal controllo dei documenti e delle informazioni fornite dall'istante non possa formularsi un rapporto rischio/beneficio favorevole, ovvero qualora l'efficacia terapeutica del medicinale non sia sufficientemente documentata oppure, infine, nel caso in cui il medicinale non presenti la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata¹⁰⁵.

Inoltre, per espressa disposizione normativa, il diniego motivato dell'autorizzazione, notificato entro i 210 del procedimento, può essere opposto dall'istante il quale può presentare opposizione al provvedimento di diniego all'AIFA ed essa deve decidere entro novanta giorni.

3.2. (segue...) e di quella britannica.

Per quanto riguarda, invece, il secondo contesto ordinamentale nazionale che si vuole considerare, ossia quello britannico, il testo normativo principale di riferimento alla data odierna è costituito dal già richiamato *The Human Medicines Regulations 2012* (HMRs), il quale ha raccolto una pluralità di fonti normative di settore precedentemente raccolte nel *Medicine Act* del 1968¹⁰⁶.

In particolare, si occupa della disciplina relativa alla autorizzazione al commercio del farmaco nel territorio del Regno Unito la quinta Parte di detto regolamento del 2012, assieme al successivo Modulo (*Schedule*) 11 ad esso allegato.

Come visto, l'ente responsabile al rilascio dell'AIC nel Regno Unito è la *Licensing authority* che consiste, secondo il dettato delle medesime HMRs 2012, nei Ministri della salute del Regno Unito ancorché l'effettivo esercizio delle funzioni autorizzative venga esercitato dalla *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA).

¹⁰⁵ Art. 40 del Dlgs. 219/2006.

¹⁰⁶ Sulla tematica si indica, in particolare dopo l'introduzione delle Human Medicine Regulations 2012, J. MERRILLS, J. FISHER, *Pharmacy law and practice*, Londra, 2013, p. 139 e ss. ed anche G. E APPELBE, J. WINGFIELD, *Dale and Appelbe's Pharmacy and Medicines Law*, London, 2013.

Essa è anche l'ente a cui va presentata l'istanza, che conduce e termina l'istruttoria nei 210 giorni previsti dalla Direttiva 2001/83/CE¹⁰⁷.

Nello svolgimento di tali operazioni, si deve avvalere della consulenza della Commissione per i medicinali ad uso umano (CHM - *Commission on Human Medicines*) e dei Comitati di esperti, nominati sempre dalla *Licensing authority* e raccolti nell'ambito della MHRA, la quale si occupa della cura concreta dello svolgimento di tali funzioni¹⁰⁸.

Tali organi consultivi operano secondo i criteri di imparzialità e di trasparenza descritti nel capitolo precedente¹⁰⁹.

In forza del Regolamento 58 - *Consideration of application* della HMRs, la *Licensing authority*, oltre a poter svolgere l'istruttoria nelle modalità descritte della Direttiva, che comprendono, tra l'altro, la possibilità di richiedere l'integrazione documentale, essa rilascia l'AIC solamente nel caso in cui il richiedente abbia *dimostrato l'efficacia terapeutica* del prodotto medicinale oggetto dell'istanza e se risulta che gli *effetti terapeutici positivi* del prodotto *superino i rischi* alla salute dei pazienti o alla salute pubblica.

Per quanto riguarda la documentazione da allegare alla istanza, il regolamento fa espresso e diretto riferimento al più volte richiamato Allegato I della Direttiva del 2001.

¹⁰⁷ Cfr. di questa l'art. 17.

¹⁰⁸ Cfr. il paragrafo 2 del Modulo 11 - *Requirement to consult the appropriate committee*, secondo il quale 2.—(1) The licensing authority must consult the appropriate committee if the authority proposes on grounds relating to safety, quality or efficacy—

(a) to refuse to grant or renew a UK marketing authorisation or traditional herbal registration in response to the application; or

(b) to revoke, vary or suspend a UK marketing authorisation or traditional herbal registration.

(2) The licensing authority must consult the appropriate committee if the authority proposes on grounds relating to safety or quality—

(a) to refuse to grant or renew a certificate of registration in response to the application; or

(b) to revoke, vary or suspend a certificate of registration.

(3) This paragraph is subject to paragraphs 3 and 4 (exceptions to requirement to consult).

(4) In this Schedule “the appropriate committee” in relation to any function means whichever of the bodies listed in paragraph (5) the licensing authority considers to be the appropriate body to perform that function.

(5) Those bodies are—

(a) the Commission; and

(b) any expert committee appointed by the licensing authority.

¹⁰⁹ Cfr. *Code of Practice for Chairman and Members of The Commission on Human Medicines, certain Committees and Expert Advisory Groups rinvenibile all'indirizzo web* Rinvenibile all'indirizzo web <https://www.gov.uk/government/organisations/commission-on-human-medicines/about/membership>.

In base alle disposizioni contenute nel Modulo 11 delle HMRs, la Commissione per i medicinali ad uso umano od il Comitato di esperti coinvolti nella formulazione del parere, possono esprimere un giudizio negativo provvisorio in ordine alla possibilità di rilasciare o rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio, ovvero possono esprimere parere positivo alla revocazione o alla sospensione dell'autorizzazione già rilasciata¹¹⁰.

In questo caso è espressamente previsto che tali organi consultivi notifichino al richiedente la loro opinione provvisoria.

Quest'ultimo, nel termine perentorio di 28 giorni dalla ricezione della comunicazione dell'organo consultivo, ha la possibilità di presentare all'organo competente un'istanza di revisione.

A tale istanza devono seguire, gli specifici motivi che si oppongono alla valutazione provvisoria formulata entro il termine fissato nella comunicazione originaria dagli organi consultivi¹¹¹.

Se l'istante presenta motivazioni che non sono condivisibili, ovvero si esime dal presentarle, l'organo consultivo è tenuto ad informare dettagliatamente della circostanza la *Licensing authority*, la quale nella formulazione della decisione conclusiva¹¹² dovrà senz'altro tenerne conto nella motivazione provvedimentoale.

Di tale determinazione, successivamente, deve essere data comunicazione al soggetto interessato che può presentare alla *Licensing authority* un'ulteriore istanza di revisione indipendente ad opera del Regulation of Medicines Review Panel¹¹³.

Anche in questo caso il soggetto interessato deve presentare l'istanza di revisione entro 28 giorni dalla notifica della determinazione conclusiva.

Tale procedimento di revisione, da condursi in conformità alla dettagliata disciplina reperibile al Modulo 5¹¹⁴ del medesimo Regolamento, viene condotto da almeno due nuovi e diversi revisori nominati dalla *Licensing authority*.

¹¹⁰ Cfr. Modulo 11 delle HMR 2012, punto 5 - *Provisional opinion against authorisation*.

¹¹¹ Modulo 11 dell HMR 2012, punti 6 - *Opportunity to make representations* e 7 - *Written representations*.

¹¹² Modulo 11 dell HMR 2012, punto 10 - *Decision of licensing authority*.

¹¹³ Modulo 11 dell HMR 2012, punto 11 - *Right to review after paragraph 10 notification* e Modulo 5.

¹¹⁴ Cfr. altresì le *Guide Lines* governative per il procedimento di revisione reperibili all'indirizzo web https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/429386/Independent_review_procedure_-_guidance_note.pdf

Il giudizio di revisione indipendente può a sua volta essere impugnato innanzi ad una delle sedi della Corte (*The Administrative Court in the UK*¹¹⁵) per ottenere la revisione giurisdizionale (*judicial review*) sulla logicità/ragionevolezza del provvedimento impugnato¹¹⁶.

Sulla scorta delle disposizioni della Direttiva 2001/83/CE, l'AIC rilasciata rimane in vigore per cinque anni e, dopo il primo rinnovo, diviene illimitata, mentre l'AIC non sfruttata nel corso dei tre anni successivi al suo rilascio decade¹¹⁷.

4. *Sulle procedure di AIC di mutuo riconoscimento e decentrate.*

La Direttiva 2001/83/CE, oltre a disciplinare il procedimento nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto farmaceutico, disciplina altresì le procedure di c.d. mutuo riconoscimento e decentrate.

Entrambi i procedimenti in esame rinvergono il proprio fondamento nel principio di mutuo riconoscimento dei provvedimenti tra le autorità amministrative degli Stati membri.

In questi due differenti contesti procedurali¹¹⁸ lo Stato di riferimento (*Reference Member State - RMS*) svolge un ruolo essenziale.

Tale ruolo si differenzia a seconda che il medicinale oggetto di valutazione abbia già ottenuto una AIC oppure no¹¹⁹.

In entrambi i casi la procedura si instaura con un'istanza di AIC in più di uno Stato membro, basata su un fascicolo identico contenente l'elenco degli Stati interessati

¹¹⁵ Cfr. per le sedi della Corte di revisione giurisdizionale dei provvedimenti amministrativi <https://www.justice.gov.uk/courts/rcj-rolls-building/administrative-court/applying-for-judicial-review>.

¹¹⁶ Sulla latitudine del sindacato giurisdizionale cfr. le argomentazioni svolte in merito nel prossimo capitolo.

¹¹⁷ Cfr. l'art. 24 della Direttiva 2001/83/CE e le Human Medicine Regulations 2012 - Part 5 - *Marketing authorisations*, "Validity of UK marketing authorisation 65.—(1) Subject to the following paragraphs, a UK marketing authorisation remains in force—
(a) for an initial period of five years beginning with the date on which it is granted; and
(b) if the authorisation is renewed in accordance with regulation 66, for an unlimited period after its renewal. ... " e il "Failure to place on the market etc

67.—(1) A UK marketing authorisation ceases to be in force if the product to which it relates is not placed on the market in the United Kingdom during the period of three years beginning immediately after the day on which it was granted.

(2) A UK marketing authorisation for a product which has been placed on the market ceases to be in force if the product to which it relates is not sold or supplied in the United Kingdom for a period of three years. ..."

¹¹⁸ I quali, tuttavia, sono contemplati al medesimo Capo IV dagli artt. 28 al 39; cfr. S. SHORTHOSE, S. FAIRCLIFFE, *Obtaining a Marketing Authorisation*, cit., p. 142.

¹¹⁹ Art. 28 (2) e (3) della Direttiva 2001/83/CE.

dall'istanza¹²⁰.

Nell'ipotesi in cui già esista una AIC nazionale, entro un termine di 90 giorni dalla ricezione dell'istanza, lo Stato membro di riferimento che abbia già rilasciato l'AIC deve preparare una relazione di valutazione del medicinale affinché il proprio provvedimento autorizzativo venga riconosciuto dagli altri Stati interessati dalla procedura (*Concerned Member States - CMS*), ovvero deve aggiornare quella esistente.

Nel caso, invece, in cui non sia mai stato emesso un provvedimento di autorizzazione del medicinale, l'istanza comprende anche la richiesta, avanzata allo Stato membro di riferimento, di confezionare entro 120 giorni un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo.

Una volta instaurata la procedura in tali modalità e nel caso in cui sussista il consenso da parte di tutti gli Stati interessati, il procedimento può concludersi nel termine di ulteriori 120 giorni¹²¹.

Nel caso in cui non sussistano *rischi potenziali gravi* per la salute pubblica, gli Stati interessati dalla procedura hanno l'obbligo di approvare la valutazione dello Stato referente e, quindi, di autorizzare l'immissione in commercio del farmaco nel loro territorio nazionale¹²².

Nel caso opposto in cui sorgano contestazioni in ordine alla sussistenza dei requisiti per il rilascio dell'autorizzazione, la procedura si struttura presso il gruppo di coordinamento (CMDh) in modo da facilitare maggiormente una soluzione condivisa¹²³.

In questa evenienza lo Stato dissenziente deve fornire una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri

¹²⁰ Art. 28 della Direttiva 2001/83/CE.

¹²¹ Art. 28 (4) e (5) della Direttiva 2001/83/CE.

¹²² Art. 29 (1) della Direttiva 2001/83/CE.

¹²³ Cfr. anche l'art. 27 della Direttiva in esame di cui il (2) dispone: "*Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti. Nell'esercizio delle loro funzioni, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si basano sulle risorse scientifiche e normative disponibili presso le autorità nazionali competenti. Ogni autorità nazionale competente vigila sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati.*"

interessati e al richiedente e tale documento viene immediatamente comunicato al gruppo di coordinamento¹²⁴.

È normativamente previsto che in tale contesto gli Stati interessati debbano adoperarsi per raggiungere un accordo sulle misure da adottare¹²⁵.

Se, tuttavia, entro 60 giorni non è possibile addivenire ad una soluzione consensuale, lo Stato membro referente trasferisce la questione al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA fornendogli la documentazione dettagliata della questione su cui gli Stati interessati non sono stati in grado di raggiungere un accordo e le ragioni specifiche del contrasto¹²⁶.

Nel frattempo, gli Stati interessati che abbiano approvato la relazione di valutazione possono autorizzare il medicinale nel proprio territorio nazionale, senza pregiudizio per l'esito complessivo del procedimento.

Sulla questione deferitagli, il Comitato per i medicinali dell'EMA deve pronunciarsi entro 60 giorni, a cui possono essere aggiunti altri 90 giorni nell'evenienza in cui le questioni siano più numerose¹²⁷.

In casi di urgenza il termine può essere ridotto.

Allo scopo di garantire la maggior completezza e partecipazione possibile all'istruttoria procedimentale, prima che venga emesso il parere da parte del Comitato, il richiedente è invitato entro un termine variabile a produrre spiegazioni, scritte o orali, a ulteriore supporto dell'istanza.

Allo stesso scopo, il Comitato può chiedere la consulenza di altri esperti informati sulla questione sottopostagli e sospendere il procedimento per acquisire ulteriori documentazioni o spiegazioni da parte dell'istante.

Nel caso in cui il Comitato debba formulare un parere negativo, condizionato o con oneri di modificazione dell'istanza, l'agenzia informa immediatamente il richiedente.

Quest'ultimo, entro i successivi 15 giorni, può comunicare per iscritto all'agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere.

Di tale istanza deve essere presentata dettagliata motivazione entro i 60 giorni successivi alla comunicazione del parere.

¹²⁴ Art. 29 (1) della Direttiva 2001/83/CE.

¹²⁵ Cfr. art. 29 (3) della Direttiva 2001/83/CE.

¹²⁶ Artt. 29 (4) e 32, 33, 34 della Direttiva 2001/83/CE.

¹²⁷ Art. 32 (1) della Direttiva 2001/83/CE.

Entro i 15 giorni successivi alla formulazione della propria opinione, il Comitato la trasmette alla Commissione perché questa assuma il provvedimento finale.

La Commissione, nei successivi 15 giorni elabora un progetto di decisione che viene inviato all'istante e agli Stati interessati.

Tale documento, nel caso in cui sia divergente dal parere del Comitato per i medicinali dell'EMA, deve riportare la dettagliata motivazione delle ragioni del dissenso.

La Commissione adotta la determinazione finale secondo il procedimento sul modello di comitologia sopra descritto, con l'ausilio della consulenza del proprio Comitato permanente.

Solitamente lo Stato membro dissenziente si adegua alla decisione della Commissione ancorché esista la possibilità di ottenere la revisione del progetto di decisione del Comitato permanente della Commissione da parte della sua sessione plenaria¹²⁸.

Tale circostanza può avvenire, in particolare, nel caso in cui si rinvergono nel corso della procedura nuovi fatti che incidano sulla dimensione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia così come valutata in prima istanza¹²⁹.

La determinazione conclusiva della Commissione, infine, è comunicata a tutti gli Stati interessati dalla procedura, così come al titolare dell'AIC.

Gli Stati interessati dalla decisione rilasciano o revocano l'AIC, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario a conformarsi alla decisione, entro 30 giorni dalla notificazione.

Di ciò danno, quindi, comunicazione alla Commissione e all'agenzia¹³⁰.

In conclusione a tale schematica descrizione occorre focalizzare l'attenzione sulla circostanza eccezionale che legittima gli Stati membri coinvolti a non approvare la relazione di valutazione dello Stato relatore.

Come visto, essa riguarda l'ipotesi in cui sussista un *rischio potenziale grave per la salute pubblica*¹³¹.

¹²⁸ S. SHORTHOSE (a cura di), *op. cit.*, p. 144 e ss. e cfr. art. 34 (2 - c) della Direttiva 2001/83/CE.

¹²⁹ S. SHORTHOSE (a cura di), *op. cit.*, p. 144 e ss. e art. 34 (2) della Direttiva 2001/83/CE.

¹³⁰ Art. 34 (3) della Direttiva 2001/83/CE.

¹³¹ Art. 29 (1) della Direttiva 2001/83/CE.

Al fine di individuare più specificamente la portata significativa della formula in esame la Commissione ha emesso delle linee guida di riferimento¹³².

Anzitutto, le linee guida indicate si preoccupano di evidenziare la diversità del ruolo che gli Stati membri assumono nei diversi procedimenti di autorizzazione nazionale e di mutuo riconoscimento o decentrate.

Mentre nel primo caso l'Amministrazione statale è totalmente competente a determinare il contenuto del provvedimento autorizzativo in conformità alla Direttiva 2001/83/CE, nella seconda evenienza essa è chiamato, non tanto a controllare se il provvedimento possa essere migliorato (improved), quanto, piuttosto, in quali termini specifici tale determinazione, di autorizzazione o rifiuto, possa costituire un rischio potenziale grave per la salute pubblica¹³³.

A questo proposito, secondo le definizioni ivi delineate, per rischio deve intendersi la probabilità che un evento possa accadere.

Similmente, il rischio potenziale grave per la salute pubblica viene definito come una situazione in cui vi sia una significativa probabilità che un rischio serio, derivato da un prodotto medicinale per l'uomo, nell'ambito dell'utilizzo consigliato, possa incidere sulla salute pubblica¹³⁴.

La serietà del rischio potenziale, in questo contesto, consiste in un rischio che possa risultare nella morte, in una minaccia alla vita, nella ospedalizzazione del soggetto, ovvero nel prolungamento di quella già in essere, in una disabilità o in una incapacità significativa persistente o, infine, in una anomalia congenita¹³⁵.

Peraltro, anche in questo specifico ambito procedimentale, la valutazione in ordine rischio potenziale grave per la salute pubblica non può essere effettuata isolatamente

¹³² Cfr. *Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29 (1) and (2) of Directive 2001/83/EC* - marzo 2006, (2006/C 133/05) - reperibili on line all'indirizzo web http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com_2006_133/com_2006_133_en.pdf.

¹³³ *Guideline on the definition of a potential serious risk to public health*, citate al Punto 1 - *Introduction*.

¹³⁴ Cfr. le Linee guida indicate secondo le quali "A 'risk' is defined as the probability that an event will occur" e "A 'potential serious risk to public health' is defined as a situation where there is a significant probability that a serious hazard resulting from a human medicinal product in the context of its proposed use will affect public health."

¹³⁵ "Serious' in this context means a hazard that could result in death, could be life-threatening, could result in patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, could result in persistent or significant disability or incapacity, or could be a congenital anomaly/birth defect or permanent or prolonged signs in exposed humans".

ma in relazione agli effetti terapeutici positivi del medicinale e, pertanto, in rapporto alla sua complessiva valutazione rischi/benefici¹³⁶.

In particolare, le linee guida rappresentano la configurabilità di un rischio potenziale grave per la salute pubblica in cinque evenienze tipizzate, le quali tuttavia non costituiscono un elenco tassativo.

In primo luogo è possibile individuarlo nel caso in cui i dati forniti all'Amministrazione circa l'efficacia terapeutica in relazione alle indicazioni proposte, alla popolazione di riferimento ed al dosaggio del medicinale non costituiscano una giustificazione scientificamente fondata all'efficacia che si vorrebbe attribuire al prodotto medicinale¹³⁷.

In secondo luogo, si può riscontrarlo nell'evenienza in cui le valutazioni relative alla tossicità o sicurezza farmacologica non siano state opportunamente considerate, ovvero non venga considerato accettabile il livello di rischio totale riferibile al medicinale in rapporto al suo contesto di utilizzo effettivo¹³⁸.

Anche in questo caso possono rilevarsi alcuni profili di perplessità in relazione alla terminologia utilizzata ed al grado di controllabilità dell'esercizio del potere.

Per quanto riguarda il primo aspetto, in particolare, non è indicato quale debba essere l'elemento di discriminazione fattuale per individuare la significativa probabilità di rischio serio alla salute pubblica che legittimi il rifiuto dello Stato interpellato.

A questo proposito sembra opportuno riferirsi allora ai criteri per il riscontro della significatività statistica dell'indagine, di cui si intende trattare nel prossimo capitolo.

Invero, come riconosciuto peraltro dalle linee guida in oggetto, le regole comuni del

¹³⁶ *Guideline on the definition of a potential serious risk to public health, Punto 2 - Definition of potential serious risk to public health.*

¹³⁷ *"Efficacy: the data submitted to support therapeutic efficacy in the proposed indication(s), target population(s), and proposed dosing regimen (as defined by the proposed labelling), do not provide sound scientific justification for the claims for efficacy..."*

¹³⁸ *"Safety: the evaluation of the preclinical toxicity/safety pharmacology, clinical safety data and post-marketing data does not provide adequate support for the conclusion that all potential safety issues for the target population have been appropriately and adequately addressed in the proposed labelling or the absolute level of risk from the medicinal product, in the context of its proposed use, is considered unacceptable."*

Le altre ipotesi riguardano i profili della qualità, del rapporto complessivo rischi/benefici e delle informazioni sul prodotto: *"— Quality: the proposed production and quality control methods cannot guarantee that a major deficiency in the quality of the product will not occur. — Overall risk-benefit: the risk-benefit-balance for the product is not considered to be favourable, taking into account the nature of the identified risk(s) and the potential benefit in the proposed indication(s) and target patient population(s). — Product Information: the information is misleading or incorrect for either the prescribers or the patients to ensure the safe use of the medicinal product?"*.

mercato unico europeo dei farmaci, pur costituendo un riferimento unitario armonizzato per i dati scientifici, non ne escludono diverse possibili interpretazioni¹³⁹.

Tale circostanza pare rivestire maggior rilievo soprattutto in considerazione del fatto che, conformemente al principio di mutuo riconoscimento ed alla disciplina dei procedimenti descritti, le logiche sperimentali del richiedente vengono a costituire lo standard di riferimento della procedura, realizzando l'effetto di invertire l'onere probatorio a carico dello Stato membro dissenziente.

In tale evenienza, invero, l'Amministrazione nazionale è tenuta, come e anche più del richiedente, alla giustificazione scientifica delle proprie obiezioni in relazione non solo alla specifica questione oggetto di valutazione autorizzativa, ma in senso ben più ampio poiché le sue motivazioni dovrebbero tenere conto della natura e del grado di ogni pericolo, della consistenza dei rischi implicati e dei benefici associati con l'uso del prodotto e la plausibilità e praticabilità di qualsiasi misura di mitigazione del rischio¹⁴⁰.

Tale meccanismo appare valorizzare le istanze di sviluppo dell'integrazione del mercato piuttosto che quelle dettate dall'ottica precauzionale per la preservazione della salute.

Infatti, l'Amministrazione statale deve adempiere al suo onere motivazionale ed istruttorio con un "riferimento assoluto"¹⁴¹, mentre il richiedente gode di un vantaggio informativo poiché ha già compiuto lo studio sperimentale e deve difendere soltanto la congruità intrinseca dei propri metodi conoscitivi, ossia la bontà dell'indagine sperimentale condotta.

¹³⁹ *Guideline on the definition of a potential serious risk to public health, Punto 2 - Definition of potential serious risk to public health: "Member States have accepted common rules and guidelines relating to manufacturing, quality control, evaluation of medicinal product efficacy, evaluation of medicinal product safety and quality assurance and labelling. These scientific guidelines give guidance for the evaluation of an application in general, but different interpretations cannot be excluded on a specific set of data. It has to be recognised that in these circumstances a lack of compliance with the scientific guidelines may not automatically result in a serious risk to public health unless they fulfil the conditions as described under section 2 of this guideline."*

¹⁴⁰ *"Any major objection must be scientifically justified taking into account the nature and degree of any hazards, the magnitude of the risks involved, the benefits associated with the use of the product and the feasibility and practicality of the implementation of any measures to mitigate the risks."*

¹⁴¹ *"This would also cover any existing knowledge of the substance and specific risks in the Member State concerned which are not outlined in the dossier of the medicinal product or the assessment report of the reference Member State and which are not included in the summary of products characteristics during the mutual recognition procedure or decentralised procedure."*

Il promotore, tuttavia, è in possesso di informazioni di cui, normalmente, l'Amministrazione non ha la disponibilità in virtù del ben noto rapporto di asimmetria informativa che intercorre tra le due parti in esame¹⁴².

In altre parole, l'Amministrazione non ha accesso alla conoscenza specifica di sfondo sviluppata istituzionalmente dal promotore con la propria attività d'indagine privata e non ufficializzata negli ambiti procedimentali.

In particolar modo, si coglie la criticità di tale profilo nel divario conoscitivo in merito al panorama complessivo degli *eventi* registrati, nella medesima od in altre indagini scientifiche pregresse e/o connesse.

Tale criticità la si coglie ancor di più, inoltre, nell'opera selettiva compiuta nel protocollo sperimentale circa la dimensione, la latitudine e la consistenza dei fenomeni rilevati da esplicitarsi, che possano essere ricondotti ai tre profili della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale.

Tale opera selettiva, in particolare, si delinea sostanzialmente nella specifica formulazione delle ipotesi sperimentali sulla base delle quali, di conseguenza, tutto il protocollo sperimentale viene ad essere definito.

Infatti, nell'ambito della ricerca e del controllo delle ipotesi delle scienze empiriche naturali, quale quello qui in esame, il tipo e genere di dati che è ragionevole ricercare con la sperimentazione non è determinato dall'evento che si vuole spiegare, quanto piuttosto dalle ipotesi e congetture con le quali il ricercatore tenta di spiegarlo¹⁴³.

I dati ricavabili dalla sperimentazione, allora, possono essere qualificati come rilevanti solo in relazione alle ipotesi che si sono formulate per spiegare il fenomeno selezionato del protocollo sperimentale.

Similmente, anche l'analisi, la classificazione e l'interpretazione dei dati empirici sono anch'esse strettamente correlate all'ipotesi proposta¹⁴⁴.

Come si vedrà più diffusamente nel prossimo capitolo, tali criticità procedimentali connotano anche questa attività di indagine, funzionale al risk assessment, di un vero e proprio significato politico.

¹⁴² N. CHOWDHURY, *European Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals*, Londra, 2014, p. 3.

¹⁴³ C. G. HEMPEL, *Filosofia delle scienze naturali*, Bologna, 1968, p. 28.

¹⁴⁴ C. G. HEMPEL, *op. cit.*, p. 30

CAPITOLO III

Invero, come accennato sopra, anch'essa concorre assieme alle determinazioni di risk management a definire i parametri logici di discriminazione per l'individuazione del livello di rischio accettabile per la società (significativa probabilità).

Ciò a maggior ragione ove si consideri che l'AIC presuppone procedimenti e valutazioni, come ad esempio quelli relativi all'autorizzazione alla produzione ed alla sperimentazione, che consolidano progressivamente modi di indagine e criteri interpretativi da presupporre alla valutazione conclusiva.

CAPITOLO QUARTO

ARGOMENTI SUL FONDAMENTO DEL CONTROLLO INTEGRATO DEI FARMACI

Introduzione

In questo capitolo si vuole tentare la ricostruzione di un parametro logico che presieda alla valutazione amministrativa¹ ed al controllo giurisdizionale dei provvedimenti di AIC dei prodotti farmaceutici per uso umano nel mercato europeo². A questo scopo, anzitutto, si vogliono delineare alcune di quelle che appaiono essere le caratteristiche sistematiche più rilevanti della normativa di settore, per poi evidenziarne alcune utilità ed implicazioni funzionali.

Successivamente, dopo aver tentato di considerare alcuni profili critici della logica delle operazioni di *risk assessment*, si vuole trattare in ordine alla latitudine ed intensità del sindacato giurisdizionale sulle valutazioni presupposte alle determinazioni di AIC dei medicinali.

Invero, come il controllo giudiziario, anche l'esercizio del potere di *governance* deve svilupparsi secondo un meccanismo simile a quello dell'inferenza deduttiva, ancorché condizionata (norma-potere/fatto-effetto), che tenda a garantire, al massimo grado possibile e, come si vedrà di seguito, non senza l'implementazione di giudizi di valore, la realizzazione oggettiva³, cogente e non arbitraria della volontà normativa⁴.

Tale profilo di analisi riveste particolare pregnanza, nello specifico, nell'ipotesi in cui la valutazione del rischio oggetto di *governance* apra all'adozione di misure

¹ Cfr. G. GRECO, *L'atto amministrativo condizionato*, Torino, 2013, p. 77 e ss.

² Per quanto di rilievo nel sindacato giurisdizionale amministrativo, si indica in merito all'*essenza logica del giudizio* la dottrina civilistica C. MANDRIOLI, *Diritto processuale civile I*, Torino, 2011, p. 91 e ss. e la bibliografia ivi indicata tra cui, in particolare, G. CALOGERO, *La logica del giudice ed il suo controllo in Cassazione*, Padova, 1937; F. CARNELUTTI, *Diritto e processo*, Napoli, 1958, p. 212 e ss.; ed anche, più recentemente, A. CARATTA, *Il diritto come discorso e la funzione dimostrativa della prova. A proposito del libro di Aurelio Gentili*, in *Diritto e questioni pubbliche*, 14, 2014, p. 169 e ss.; A. GENTILI, *Il diritto come discorso*, Milano, 2013.

³ Cfr. anche F. LEDDA, *Potere, tecnica e sindacato giudiziario sull'amministrazione pubblica*, in *Dir. proc. amm.*, 1983, p. 371 ss., in particolare a proposito il paragrafo 3. Cfr. anche le considerazioni a proposito in S. COGNETTI, *Principio di proporzionalità. Profili di teoria generale e di analisi sistematica*, Torino, 2011, p. 297 e ss.

⁴ G. GRECO, *op. cit.*, p. 91 e ss.

precauzionali, limitative dei traffici economici, le quali devono risultare di *stretta necessità logica* rispetto alle analisi istruttorie presupposte⁵.

A questo proposito, in questo capitolo, si vuole contribuire alla selezione ed alla valorizzazione di alcuni degli elementi compositivi della premessa maggiore dell'inferenza deduttiva.

* * *

Accingendosi allo studio del controllo amministrativo integrato del commercio dei prodotti medicinali, ci si imbatte nella problematica della frammentarietà che caratterizza tutto il diritto amministrativo contemporaneo di matrice sovranazionale⁶.

Come è noto, il diritto amministrativo globale ed europeo si presenta, infatti, come un diritto multilivello, distribuito sia in senso verticale che orizzontale⁷.

⁵ Cfr. per l'applicazione del principio relativo alla stretta necessità delle misure precauzionali rispetto alla valutazione scientifica del rischio, nella giurisprudenza italiana, che richiama quella europea, ad esempio, Cons. Stato, Sez. V, 10 settembre 2014, n. 4588 che si rifà a Cons. Stato, Sez. V, 27 dicembre 2013, n. 6250, entrambe richiamate in S. SPUNTARELLI, *Normatività del principio di precauzione nel processo decisionale dell'amministrazione e legittimazione procedurale*, in *Costituzionalismo.it*, 3, 2014, nota 83, secondo le quali: "a) il principio di precauzione costituisce uno dei fondamenti della politica dell'Unione Europea e dello Stato Italiano...; l'individuazione dei tratti giuridici del principio viene sviluppata lungo un percorso esegetico fondato sul binomio analisi dei rischi-carattere necessario delle misure adottate; le misure precauzionali infatti presuppongono che la valutazione dei rischi di cui dispongono le autorità rilevi indizi specifici i quali, senza escludere l'incertezza scientifica, permettano ragionevolmente di concludere, sulla base dei dati disponibili che risultano maggiormente affidabili e dei risultati più recenti della ricerca internazionale, che l'attuazione di tali misure è necessaria al fine di evitare pregiudizi all'ambiente o alla salute..."

- Cfr. a questo proposito anche la *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, reperibile on line all'indirizzo web <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52000DC0001&from=IT> al Punto 5.1 - *I fattori che attivano il ricorso al principio di precauzione* secondo il quale: "... È opportuno rilevare ... che il principio di precauzione non può in nessun caso legittimare l'adozione di decisioni arbitrarie... Una valutazione scientifica degli effetti potenzialmente negativi dovrebbe essere adottata sulla base dei dati disponibili nel momento in cui si considera se siano necessarie misure volte a proteggere l'ambiente e la salute umana, animale o vegetale... . Ciò richiede dati scientifici affidabili e un ragionamento rigorosamente logico che porti ad una conclusione la quale esprima la possibilità del verificarsi e l'eventuale gravità del pericolo sull'ambiente o sulla salute di una popolazione data, compresa la portata dei possibili danni, la persistenza, la reversibilità e gli effetti ritardati."

⁶ Cfr. sulla tematica, tra i diversi, E. CHITI, B. G. MATTARELLA, *Global Administrative Law and EU Administrative Law*, London - New York, 2011; L. CASINI, *Diritto amministrativo globale*, in *Dizionario di diritto pubblico* (a cura di) S. CASSESE, Milano, 2006, p. 1944; S. ULRICH, *Legal order in a global world – the development of a fragmented system of national, international and private norms*, in B. VON ARMIN BOGDANDY, R. WOLFRUM (a cura di), *Max Planck Yearbook of United Nations Law*, Vol. 14, Leiden, 2010; N. CHOWDHURY, *European Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals*, London, 2014.

⁷ Nella estesa bibliografia in argomento si segnalano, in particolare, S. CASSESE, *Lo spazio giuridico globale*, Roma – Bari, 2003; M. W. BAUER, J. TRODAL, *The Palgrave Handbook of the European Administrative System*, Basingstoke, 2015; R. A. WESSEL, J. WOUTERS, *The phenomenon of multilevel regulation*, in R. A. WESSEL, J. WOUTERS (a cura di), *Multilevel regulation and the EU: the interplay between global, European and national normative processes*, Leiden, 2008; C. SCHREUER, *The Waning of the Sovereign State: Towards A New Paradigm for International Law?*, in

Sviluppatosi secondo dinamiche assai diverse rispetto a quelle dei sistemi giuridici nazionali, esso presenta caratteri innovativi e, sotto certi punti di vista, critici⁸.

In particolare, come traspare anche dalla descrizione svolta nei capitoli precedenti, la disciplina amministrativa di controllo sui farmaci presenta delle peculiarità non tradizionali nel superamento del carattere strettamente gerarchico delle fonti normative, proprio dei sistemi nazionali, e nell'affermazione di un modello ordinamentale decentrato di tipo *eterarchico*⁹.

In tale ordinamento, gli operatori del sistema, anche non pubblici, istituzionalizzano i conflitti di *governance* nella convergenza del consenso tecnico-scientifico nell'attività di produzione e di attuazione del dato regolamentare¹⁰.

In questo sistema giuridico decentralizzato dell'*epoca postnazionale*, le imprese farmaceutiche costituiscono dei veri e propri operatori politici¹¹ e ricoprono un ruolo chiave nella definizione dei parametri regolamentari e scientifici per il controllo dei medicinali.

Tali protagonisti non pubblici dell'ordine giuridico integrato, nello specifico, vengono coinvolti ed accettati nell'attività di *governance* proprio in virtù delle loro competenze conoscitive e tecniche esclusive¹², le quali forniscono apporti determinanti nella formulazione degli *standards* di settore, in via di incessante definizione¹³.

Eur. J. Int. L., 4, 1993, p. 447-471 e, in particolare, p. 453.

⁸ Cfr. L. CASINI, *op. cit.* p. 1947 e ss.; N. KRISCH, B. KINGSBURY, *Introduction: Global Governance and Global Administrative Law in the International Legal Order*, in *Eur. J. Int. Law*, 17.1, 2006.

⁹ Tra i diversi K. H. LADEUR, *Towards a legal theory of supranationality - The viability of the network concept*, in *European Law Journal*, 1 (3), 1997, p. 33 - 54; ma cfr. anche A. VAN STADEN, H. VOLLAARD, *The erosion of state sovereignty: towards a post-territorial world*, in G. KREIJEN (a cura di), *State, sovereignty and international governance*, Oxford, 2002; N. MAC CORMICK, *Questioning sovereignty*, Oxford, 1999; G. TEUBNER, *Global law without a state*, Dartmouth, 1997; J. KOOIMAN, *Governing as governance*, London, 2003.

¹⁰ N. CHOWDHURY, *op. cit.*, p. 10 e ss.; N. KRISCH, *Pluralism in Global Risk Regulation: The Dispute over GMOs and Trade*, in *LSE Law, Society and Economic Working Papers*, 17, 2009, reperibile al sito web <http://www.lse.ac.uk/collections/law/wps/wps1.htm>; L. B. CHAZOURNES, *Introduction: courts and tribunals and the treatment of scientific issues*, in *J. Int. Dispute Settlement*, 2012, 3.

¹¹ Cfr. sul tema J. ABRAHAM, *The pharmaceutical industry as a political player*, in *The Lancet*, 360, 2002, p. 1498 - 1502; U. BECK, *La società cosmopolita. Prospettive dell'epoca postnazionale*, Bologna, 2003.

¹² N. CHOWDHURY, *op. cit.*, p. 11.

¹³ N. CHOWDHURY, *op. cit.*, p. 11; ma anche in particolare già H. ULRICH, *The State, Science and Techno-Industrial Innovation. A New Model of State Policy and a Changing Role of the State*, in H. ULRICH (a cura di), *State Policies and Techno-Industrial Revolution*, 1991; K. VAN DER PIJL, *Transnational classes and international relations*, London - New York, 1998.

Tale fenomeno è dovuto principalmente alla insufficienza del bagaglio conoscitivo nella disponibilità delle istituzioni pubbliche¹⁴ e nel corrispondente sviluppo del sapere tecnico da parte delle c.d. *comunità* ed *operatori epistemici*¹⁵, spesso ricompresi nell'ambito delle *multinational corporations*¹⁶, unici enti in grado di raccogliere, finanziare ed organizzare efficacemente i mezzi necessari per la ricerca e lo sviluppo scientifico contemporaneo.

Nel *network*¹⁷ disciplinare di istituzioni statali, sovranazionali, pubbliche e private che si è generato dalla coordinazione fluida delle dinamiche d'interesse del mercato globale odierno, i rapporti tra i protagonisti costituiscono forme peculiari di contrattazione sociale in stato di reciproca *interdipendenza*, ove le risorse primarie sono *informazione ed innovazione*¹⁸.

In questo panorama, lo scopo politico, quello economico e quello tecnico-scientifico non sono soltanto collegati, come poteva già essere per il contesto nazionale, ma costituiscono *fattori e momenti* necessariamente interconnessi del processo di costruzione e di sviluppo del *network* di questa amministrazione di rischio, in costante ricombinamento reciproco¹⁹.

Ciò si rivela in particolare nella formulazione delle disposizioni e delle valutazioni di ordine tecnico-scientifico che vengono ad assumere veri e propri connotati politici poiché concorrono, ad esempio, alla definizione del parametro per la rilevazione e la valutazione del livello di rischio accettabile per la società²⁰.

¹⁴ N. CHOWDHURY, *op. cit.*, p. 3.

¹⁵ P. M. HAAS, *Introduction: epistemic communities and international policy coordination*, in *International organization*, 46 (01), 1992, p. 1-35.

¹⁶ cfr. anche A. MORAVCSIK, *Liberalism and International Relations Theory*, in *Working Paper Series, Center for International Affairs, Harvard University*, 92-6, 1992 richiamato da B. L. WALSER, *Shared technical decisionmaking and the disaggregation of sovereignty: international regulatory policy, expert communities, and the multinational pharmaceutical industry*, in *Tulane Law Review*, 72, 1998, p. 1597.

¹⁷ M. CASTELLS, G. CARDOSO (a cura di), *The Network Society: From Knowledge to Policy*, Washington, 2005.

¹⁸ K. H. LADEUR, *op. cit.*, p. 47 e ss.

¹⁹ Secondo le dinamiche descritte da K. H. LADEUR, *op. cit.*, p. 48.

²⁰ B. L. WALSER, *op. cit.*, p. 1626; J. ABRAHAM, *op. cit.*, p. 1500; con il termine "politico" ci si riferisce all'attività teorica e pratica attinente il governo di una *comunità*, sia essa locale o globale, sulla base di scelte compiute secondo criteri che racchiudono e realizzano *giudizi di valore*.

In ordine all'applicazione del principio di precauzione, sulla necessaria qualificazione *plastica del bene salute* ricavata dalla imprescindibile determinazione delle *soglie accettabili di rischio* cfr. S. COGNETTI, *op. cit.*, p. 73 e ss. in particolare p. 78 ove l'Autore rimanda all'opera di F. DE LEONARDIS, *Il principio di precauzione nell'amministrazione del rischio*, Milano, 2005.

Tale stretta interconnessione funzionale tra politica, scienza ed economia è rinvenibile nello specifico anche e soprattutto nella *governance* europea del mercato dei prodotti farmaceutici.

Quest'ultimo infatti, nonostante presenti elementi di assoluta peculiarità e delicatezza, non costituisce una eccezione a queste dinamiche di integrazione *politico-economica*, perseguita gradualmente anche mediante il meccanismo dello *spill-over* per l'integrazione di differenti ambiti economici.

Tant'è, invero, che a fondamento della primissima direttiva n. 65/65/CEE sui prodotti farmaceutici è stato richiamato l'art. 100 dell'originario Trattato CEE del 1957, relativo alle direttive per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali per l'instaurazione e rafforzamento del mercato comune²¹.

Le ragioni specifiche di tale rilevante interesse dell'Unione europea all'integrazione commerciale anche nel settore del mercato dei medicinali sono state sottolineate dalla Commissione in una sua comunicazione del 1994²².

Essa, dopo aver constatato lo scarso sviluppo del processo di integrazione nel settore del mercato dei farmaci, evidenziò che lo scopo del mercato unico dei prodotti medicinali non avrebbe semplicemente approntato un contesto migliore per lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione, ma avrebbe beneficiato altresì il pubblico dei consumatori che avrebbe potuto giovare di una più ampia scelta di prodotti terapeutici, rimanendone peraltro invariato lo standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

Tanto premesso, ciò che viene allora ad acquisire interesse peculiare è il *come* la *governance* europea abbia realizzato e realizzi in concreto la propria opera *creativa* di instaurazione e sviluppo del mercato dei farmaci.

²¹ Cfr. sul punto anche J. L. VALVERDE, *Pharmaceuticals and health policy in the context of the new EU Treaty*, in *Pharmaceuticals Policy and Law*, 6, 2005, p. 3 - 21; peraltro, l'europeizzazione della tutela della salute è avvenuta, oltre che in conseguenza dell'interpretazione della Corte di Giustizia europea del diritto alla libera circolazione delle merci, anche a causa delle problematiche di latitudine sovranazionale connesse alla carenza di regolamentazione di controllo del settore farmaceutico (si pensi alla tragedia del Talidomide) cfr. G. PERMANAND, E. VOS, *EU regulatory agencies and health protection*, in E. MOSSIALOS, et al., (a cura di), *Health Systems Governance in Europe*, Cambridge, 2010, p. 154 e ss.

²² Cfr. *Commission Communication on the Single Market in Pharmaceuticals*, COM (98) 588; COM (93) 718.

In questo senso un relevantissimo contributo è dato dalla disciplina di armonizzazione approntata dalle direttive, dai regolamenti e dalle linee guida di settore.

Soprattutto per il momento attuale, dalle disposizioni delle linee guida europee e del modello CTD (*Common Technical Document*), in origine predisposti dall'ICH per il mercato europeo, statunitense e giapponese ed ora implementati direttamente dalle istituzioni di controllo.

Tali linee guida costituiscono un utilissimo *standard* di riferimento per le imprese che vogliono accedere al mercato unico farmaceutico²³.

In tal modo, infatti, questi operatori economici vengono chiamati ad adempiere agli oneri documentali secondo criteri comuni.

Questi ultimi, se da un lato sono funzionali a scongiurare valutazioni amministrative divergenti e a facilitare lo scambio di informazioni tra autorità regolatrici dei diversi mercati²⁴, dall'altro producono relevantissimi effetti di semplificazione dei processi produttivi e degli oneri economici e burocratici cui sono tenute le ditte dei medicinali che vogliono operare nei diversi mercati occidentali e nipponico²⁵.

Concentrando l'attenzione, in particolare, sui caratteri specifici della normativa in esame, già indicata nei precedenti capitoli, sembra cogliersi come l'attività della

²³ Nello specifico, assistono il corpo normativo primario una serie di disposizioni di *soft law* quali, tra le altre, quelle incluse nella pubblicazione "*The Rules governing medicinal products in the European Union*", Volume 2 e 6 (*Notice to Applicants and regulatory guidelines*); Volume 3 e 7 (*Scientific guidelines*); Volume 4 (*GMP guidelines*); Volume 8 (*Maximum Residue Limits*); Volume 9 (*Pharmacovigilance guidelines*); Volume 10 (*clinical trials guidelines*); cfr. J. A. MOLZON, *The Value and Benefits of the International Conference on Harmonisation (ICH) to Drug Regulatory Authorities: Advancing Harmonization for Better Public Health*, in J. W. VAN DER LAAN, J. J. DEGEORGE (a cura di), *Global Approach in Safety Testing - ICH Guidelines Explained*, New York, 2013, p. 23; cfr. inoltre, ad esempio, l'ottavo considerando della Direttiva 2001/83/CE che così recita: "Le norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo dei medesimi e, pertanto, per la salvaguardia della salute pubblica, sono atti a facilitare la circolazione dei medicinali in quanto fissano regole comuni per l'esecuzione delle prove, la costituzione dei fascicoli e l'istruzione delle domande."

²⁴ J. A. MOLZON, *op. cit.*, p. 25.

²⁵ Cfr. J. A. MOLZON, *op. cit.*, p. 24: "Dr. Loew's report anticipated that the Common Technical Document (CTD) would revolutionize the submission procedures for industry's regulatory staff. Dr. Loew characterized the CTD as "offering potential benefits to industry far greater than any other single ICH topic" and predicted the CTD would afford significant savings in time and resources as complex multiple submissions were replaced by a single technical dossier submitted in the three ICH regions—facilitating simultaneous submission, approval, and launch of new drugs. In calling the CTD "a topic whose value to industry cannot be underestimated," Dr. Loew noted that with full incorporation of the CTD and the electronic CTD (eCTD), ICH could turn its sights to disseminating guideline information to non-ICH countries, yielding additional benefits to both regulators and industry."; J. ABRAHAM, *op. cit.*, p. 1500.

governance europea dei medicinali possa realizzare il proprio scopo d'integrazione, in particolare, grazie al dato della *genericità* del tenore normativo.

Tale caratteristica *genericità* traspare, ad esempio, dal dettato del settimo considerando della Direttiva 2001/83/CE secondo il quale: *“I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali”*.

Questa indeterminatezza si percepisce ancora, ad esempio, dal combinato disposto degli artt. 8, 19, 26²⁶ e dal Modulo 5 dell'Allegato I (CTD) alla Direttiva 2001/83/CE.

In particolare, il punto 5.2 del Modulo 5, relativo alle relazioni sugli studi clinici, dispone che: *“Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.”*

In tale disposto i criteri richiamati previsti per il rilascio dell'autorizzazione sono quelli del citato art. 26 della medesima Direttiva 2001/83/CE, il quale espressamente dispone, al comma 1, che: *“L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater, risulti una delle circostanze seguenti: a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole; b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente.”*²⁷.

²⁶ Relativi, rispettivamente, alla documentazione da allegare all'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio, alla sussistenza delle condizioni per il rilascio dell'autorizzazione, alle condizioni per il rifiuto dell'autorizzazione al commercio.

²⁷ Un'altra disposizione di centrale importanza nell'analisi in oggetto è rappresentata, ad esempio, dall'art. 7 del Regolamento n. 726/2004/CE, il quale espressamente dispone che: *“Ai fini dell'elaborazione del parere, il comitato per i medicinali per uso umano: a) verifica che le informazioni e i documenti presentati a norma dell'articolo 6 siano conformi ai requisiti della direttiva 2001/83/CE ed esamina se ricorrono le condizioni alle quali il presente regolamento assoggetta il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio; b) può chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o ad un laboratorio designato a tal fine da uno Stato*

In tutte queste ed altre analoghe disposizioni di settore il dato comune appare essere quello della indeterminatezza dell'effettiva portata significativa dei vocaboli utilizzati (*grado di sviluppo della scienza - dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali - parere sufficientemente fondato e scientificamente valido - rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole - valide dal punto di vista scientifico - metodi di controllo soddisfacenti - ecc...*) che si traduce, in concreto, in una incertezza dei presupposti oggettivi fattuali da presupporre della decisione amministrativa²⁸.

Come traspare dalla precedente esposizione, infatti, nonostante la disciplina di controllo preventivo sui medicinali risulti estensivamente articolata, essa dispone comunque soltanto *standards* omologati per la produzione e rappresentazione delle evidenze di *qualità, sicurezza ed efficacia* del farmaco, i quali necessitano di essere specificati, caso per caso, nell'ambito delle attività tecnico-scientifiche degli organi consultivi.

Pare fondato affermare che tale stato di cose realizza diverse funzionalità sistematico-ordinamentali.

Anzitutto, secondo una prospettiva garantista, esso persegue lo scopo di consentire che ogni medicinale venga testato secondo modalità delineate volta per volta così da rilevare nel modo migliore, ad esempio, le specificità farmacocinetiche e farmacodinamiche dei singoli medicinali, ovvero gli eventuali effetti nocivi in rapporto allo specifico contesto di distribuzione (popolazione, territorio, ambiente, ecc.).

Dall'altro lato, tale genericità assicura una più efficace implementazione del quadro normativo nel suo complesso, nella promozione del *consenso scientifico* tra i tecnici grazie al margine operativo ed interpretativo attribuitogli, con evidenti sinergie positive in termini di maggiori interconnessioni economiche ed istituzionali.

Tale margine operativo, peraltro, è richiesto dall'esigenza di permettere l'adattamento più opportuno ai costanti progressi della comunità scientifica che non possono essere previsti in sede normativa.

membro di testare il medicinale per uso umano, le sue materie prime e, se necessario, i prodotti intermedi o altri componenti, per assicurare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante, e descritti nella domanda, siano soddisfacenti; ..."

²⁸ Cfr. P. CRAIG, *EU Administrative Law*, Oxford, 2012, p. 431 e ss.

Ciononostante questa genericità terminologica, ancorché per certi aspetti necessitata, tende a risolversi nella proposizione di *quesiti assoluti*.

Essi costituiscono fonte di innumerevoli problematiche conoscitive ed implicano per la loro soluzione l'utilizzo di criteri *convenzionali* incidenti su dimensioni d'interesse generale quali, ad esempio, la prova di efficacia di un medicinale sperimentale²⁹.

Questo ordine di valutazioni, invero, non sembra venir sconfessato dal frequente richiamo normativo alle metodiche statistiche utilizzabili nelle sperimentazioni³⁰ e nemmeno dalla presenza di numerose ed articolate disposizioni relative ai requisiti formali della documentazione da produrre con l'istanza di autorizzazione.

Infatti, posto che ogni sperimentazione clinica viene progettata e valutata con modalità e criteri che devono variare in relazione alle caratteristiche oggettive proprie del singolo medicamento³¹, i requisiti formali attinenti al tipo e alla forma della documentazione non forniscono affatto il *criterio di discriminare* specifico utilizzabile in ogni sperimentazione, ma soltanto un parametro di massima.

E questo nonostante delineino i caratteri generali del materiale della valutazione da porre a fondamento della determinazione autorizzativa.

Invero, tali requisiti formali non incidono sulla determinazione della effettiva portata significativa delle terminologie normative a presidio della qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco poiché non individuano gli elementi fattuali oggettivi di discriminare.

²⁹ Cfr., ad esempio, la CHMP - *Guideline on the choice of non-inferiority margin* in data 27 luglio 2005, Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99 per la quale al Punto 3 - *Demonstrating efficacy*: "When data from trials designed to show superiority of a test product over placebo are being interpreted, an informal two-stage procedure is employed involving the consideration of both statistical significance and clinical relevance. The same two-stage procedure can be used for interpreting non-inferiority trials. In a superiority trial, it would first be expected that the test product demonstrated a statistically significant advantage over placebo. This relates to the 'statistical reasoning' stage of the ICH E10 combination of 'both statistical reasoning and clinical judgement'. Statistical significance is generally assessed using the two-sided 0.05 level of significance (or one-sided 0.025). An alternative way of stating this requirement is that the lower bound of the two-sided 95% confidence interval (or one-sided 97.5% interval) for the difference between active and placebo should be above zero."

³⁰ In particolare cfr. l'ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles For Clinical Trials E9 (on line all'indirizzo <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>), in data 5 febbraio 1998, implementata anche in area UE (adottata dalla CPMP nel marzo 1998 - CPMP/ICH/363/96), la quale, al Punto 1.2. - "Scope and Direction" specifica chiaramente come: "The focus of this guidance is on statistical principles. It does not address the use of specific statistical procedures or methods. Specific procedural steps to ensure that principles are implemented properly are the responsibility of the sponsor."

³¹ Cfr. *Nycomed Danmark ApS v Agence européenne des médicaments* (EMEA), T-52/09, sentenza del Tribunale I grado UE 14 dicembre 2011, nel proseguito considerata più diffusamente.

Nemmeno nel caso in cui vengano totalmente adempiuti, per sé, essi valgono a dimostrare l'idoneità concreta del singolo studio sperimentale, e delle relative evidenze ottenute, a comprovare la sussistenza di detti caratteri di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale testato³².

Tant'è, infatti, che il protocollo dello studio sperimentale, ancorché regolarmente preapprovato dalla Commissione Etica e dalla competente Autorità di riferimento e perfettamente condotto in conformità agli standard di buona pratica sperimentale, può senz'altro subire modificazioni postume, anche radicali, per adattarsi alle evenienze, sia su iniziativa della Commissione etica ed Autorità competente che del promotore³³.

Ciò è evidentemente determinato dal quasi innumerevole quantitativo di variabili che possono entrare in gioco nel contesto dell'indagine scientifica, le quali pongono serie problematiche di controllo a garanzia della *migliore scientificità* dello studio³⁴.

³² Cfr. ad esempio, sullo specifico tema il tenore del Punto 3.3 - *Interfaccia con la "Consulenza scientifica"* - della *Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio*, concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE, in data 18 settembre 2012, secondo il quale: "il coinvolgimento delle autorità di regolamentazione nel contesto della consulenza scientifica è concettualmente tutt'altra questione rispetto all'autorizzazione di una sperimentazione clinica: mentre nel primo caso si stabilisce quali dati clinici siano auspicabili per l'eventuale concessione o conferma di un'autorizzazione all'immissione in commercio in una fase successiva, nel secondo si stabilisce se una sperimentazione clinica sia accettabile in considerazione dei diritti e della sicurezza dei pazienti, nonché dell'affidabilità e della solidità dei dati..." e ancora "la legislazione dell'UE in materia di sperimentazione clinica si occupa delle sperimentazioni cliniche in maniera astratta, cioè indipendentemente dal fatto che i risultati siano destinati a essere utilizzati ai fini di una futura domanda di autorizzazione all'immissione in commercio..."

³³ Cfr. il ventitreesimo considerando del Regolamento n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 relativo alla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE: "Le sperimentazioni cliniche sono generalmente soggette a numerose modifiche successivamente alla loro autorizzazione. Tali modifiche possono riguardare la conduzione, il disegno, la metodologia, il medicinale sperimentale o il medicinale ausiliario, lo sperimentatore o il sito di sperimentazione clinica. Qualora abbiano un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti oppure sull'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tali modifiche dovrebbero essere sottoposte a una procedura di autorizzazione simile a quella iniziale."

³⁴ Cfr., in particolare sul punto, A. SPINA, *The regulation of pharmaceuticals beyond the State: Eu and global administrative systems*, in E. CHITI, B. G. MATTARELLA (a cura di), *Global Administrative Law and Eu Administrative Law*, New York, 2011, p. 264 - 265, secondo il quale: "The global and EU legal administrative systems find a marked limitation in the possibility to envisage a viable process to perform a single global evaluation of the risk-benefit of pharmaceutical products. While the ICH has achieved harmonization of scientific standards, it is not equipped in its current form to perform a harmonized evaluation of pharmaceutical products. A scientific evaluation of the risk-benefit of a pharmaceutical product takes into account intrinsic and extrinsic factors that are dependent on the territory in which the products, after the granting of the authorization, have to be put into the market. Moreover, the risk-benefit evaluation represents a preventive form of assessment that is indissolubly linked, even if only in principle and theoretically distinguished, with the risk management phase that is the remit of politically accountable governments. The acceptance of

Con riferimento al controllo giurisdizionale, in particolare, pongono problematiche per l'individuazione di un parametro logico razionale cui debba attenersi l'Amministrazione nella conduzione delle sue attività di indagine scientifica ai fini di *governance*.

Infatti, maggiore è l'approfondimento e l'innovazione della ricerca, maggiori e più sottili si rinvergono le problematiche metodologico-conoscitive³⁵.

L'indeterminatezza del significato della terminologia normativa di riferimento, quindi, ha evidenziato in passato ed evidenzia tutt'ora diversi e gravi profili di criticità per quanto attiene la necessità di *certezza del diritto*.

Ciò sia nell'interesse individuale dei soggetti direttamente coinvolti nelle procedure autorizzative che di quelli generali a tutela della salute pubblica ed individuale, nonché dell'effettivo avanzamento della conoscenza umana.

La genericità terminologica in esame, invero, solleva perplessità per ciò che non statuisce e, soprattutto, per il notevole contributo conoscitivo di cui necessita per essere definita in termini soddisfattivi ad opera della *comunità scientifica*.

Quest'ultima, in definitiva, è divenuta guida e protagonista della *governance* di settore³⁶.

supranational decisions that could have such an impact on the public health of millions of citizens cannot be reached by a mere transfer of sovereign powers to technocratic bodies that are independent from elected parliaments and detached from national governments."

³⁵ E. H. AHRENS, *The Crisis in Clinical Research: Overcoming Institutional Obstacles*, New York, 1992.

³⁶ Si noti, ad esempio, che la predisposizione del modello 'documento tecnico comune' (CTD) per la presentazione dell'istanza di AIC, che poi ha modificato radicalmente i criteri, le modalità ed i processi amministrativi di revisione delle richieste di autorizzazione, è frutto dell'iniziativa promossa da rappresentanti tecnico-scientifici dell'industria farmaceutica alla finalità di ridurre i tempi e le risorse necessitate per lo sviluppo dei medicinali, cfr. J. A. MOLZON, *op. cit.*, p. 24 e ss.: "*In summary, the CTD format influences the content of the review by imposing a consistent order of information and data. This shapes both the conduct of the review and the presentation of the results of the review and promotes good review practices and increased efficiencies.*"

- Cfr. altresì l'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE - *Introduzione e principi generali* - ai punti (3) - "*La presentazione informato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata...*" e (4) - "*Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.*"

Le linee guida scientifiche in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano

1. Sulla legittimità del contenuto politico implicito nella norma tecnica.

Come si accennava poc'anzi, l'attività di armonizzazione della ICH viene perseguita principalmente con la predisposizione di linee guida funzionali a costituire uno standard di riferimento unico per i mercati dei tre diversi contesti statunitense, europeo e nipponico³⁷.

Questa attività di armonizzazione avviene, in particolare, secondo quattro differenti tipi di procedimenti³⁸ a seconda delle diverse funzioni cui tendono: *i*) la procedura formale relativa a nuove tematiche di armonizzazione; *ii*) quella di chiarificazione su linee guida esistenti (Q&A Procedure); *iii*) la procedura di revisione attinente all'aggiornamento di linee guida sulla base di scoperte o innovazioni scientifiche; ed infine *iv*) la c.d. *Maintenance Procedure* relativa alle *Q3C Guideline* o *M2 Recommendations*.

Ognuna delle procedure indicate inizia con un c.d. *Concept Paper* con il quale si evidenziano i tratti salienti che si intende affrontare nello specifico procedimento.

Per quanto riguarda la procedura formale, che costituisce il principale strumento di armonizzazione ed adozione delle linee guida, pare opportuno semplicemente riferire che essa si sviluppa in cinque fasi principali.

Segnatamente, il primo momento procedurale è originato dall'assunzione di un *Concept Paper* e di un *Business Plan*, nonché dalla istituzione di un EWG (*Expert Working Group*) con la funzione di delineare una prima bozza di linee guida sulla tematica in oggetto.

adottate e pubblicate a livello istituzionale europeo in svariate occasioni sono state redatte sulla base di quelle definite nell'ambito ICH, oppure vi fanno espresso riferimento, e devono essere considerate alla luce delle impostazioni tecnico-scientifiche ivi definite; cfr. il sito ICH ove sono riportate le date ed i provvedimenti di implementazione delle singole linee guida ICH da parte delle varie Autorità di regolamentazione delle tre aree di mercato occidentali e nipponica http://www.ich.org/products/guide_lines.html.

- Cfr. anche il *Punto 4.1. - Selection of the topics and the inclusion in the EMEA work programme* della EMEA - *Procedure for european union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework*, in data 18 marzo 2009, Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr, secondo il quale: “*Input for guidelines for work programmes may also be received from the Member States, members of the scientific committees, within the framework of international activities as well as from interested parties (e.g. the European pharmaceutical industry, European human and animal health professional groups, learned societies, patients' associations etc).*”

³⁷ J. W. VAN DER LAAN, J. J. DE GEORGE, *op. cit.*, p. 2.

³⁸ cfr. la pagina web istituzionale al sito <http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation.html>.

Una volta delineata una seconda bozza di riferimento più specifico, si passa alla conferma del consenso ed alla successiva adozione di uno schema di linee guida da parte degli interlocutori coinvolti.

La terza fase di consultazione e discussione regolatoria viene suddivisa a sua volta in tre momenti relativi ai diversi ambiti regionali di riferimento, europeo, statunitense e nipponico, che poi si concludono in una finalizzazione del testo relativo da parte degli esperti cui segue, infine, l'adozione finale e l'implementazione.

Una delle principali caratteristiche dei procedimenti di adozione delle linee guida da parte della ICH, a differenza di altre istituzioni globali a connotazione scientifica, consiste nella esiguità del numero degli interlocutori coinvolti nella loro predisposizione e stesura³⁹, fondamentalmente individuabili in rappresentanze dell'industria farmaceutica e delle istituzioni regolatrici⁴⁰.

Tali circostanze evidenziano, allora, la necessità di svolgere, seppur in modo minimale, alcune considerazioni in ordine alla legittimazione del contenuto politico delle norme tecniche implementate dalle istituzioni, pubbliche e non, direttamente od indirettamente coinvolte nell'amministrazione dei farmaci del *network* europeo.

Ciò, a maggior ragione ove si ponga mente al fatto che gran parte delle discipline implementate dalle istituzioni decentrate di *governance* dei farmaci vengono predisposte, in una sorta di *complementarità funzionale*⁴¹, proprio sulla base delle linee guida sviluppate dalla ICH⁴².

³⁹ Cfr. S. WIRTZ, *The regulation of pharmaceutical products for human use in an ever more globalised market*, Master Thesis in European Law and Globalisation and Law, Maastricht University, 2010, come riportata in A. SPINA, *op. cit.*, p. 259.

⁴⁰ J. W. VAN DER LAAN, J. J. DE GEORGE, *op. cit.*, p. 2; J. ABRAHAM, *op. cit.*, p. 1500.

⁴¹ Cfr. A. SPINA, *op. cit.*, p. 258 e ss.

⁴² Cfr. ad esempio la ICH Topic E8 - *General Considerations for Clinical Trials* della CPMP (ora CHMP - Commissione per prodotti medicinali ad uso umano) adottata nel marzo del 1998, ref. CPMP/ICH/291/95. Cfr. anche in particolare i punti 1 e 2 dell'*Introduzione e principi generali* dell'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE secondo i quali: "(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta *La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document)*.

(2) *La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassume relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme*

Occorre anzitutto evidenziare come la questione sia stata affrontata in dottrina rilevando un fattore di legittimazione degli enti e della stessa normativa secondaria⁴³ sovranazionale di settore nella logica intrinseca, e per certi aspetti autoreferente⁴⁴, della ‘*output legitimacy*’ dell’efficienza e dell’esperienza che connota tale attività amministrativa⁴⁵.

In altre parole, secondo questa posizione, la legittimazione delle istituzioni e delle norme da esse formulate ed implementate si ricaverebbe dalla effettività e sofisticatezza della *governance* che se ne ricava, in adesione ai criteri della c.d. *better regulation*⁴⁶.

Questa prospettiva, per verità, valorizza da un lato il risultato della *governance* ma anche la dimensione procedimentale (*input legitimacy*) per la definizione generale delle *policies*⁴⁷ e della loro implementazione, caratterizzata dalla consultazione delle parti interessate (*stakeholders*) dalla sua attuazione nelle fasi rilevanti⁴⁸.

Tale posizione recupera così un tipo di legittimazione del dato legale che prescinda dalle strutturazioni dogmatiche storiche proprie delle teorie dei sistemi nazionali⁴⁹, in particolare nel coinvolgimento della *comunità scientifica*⁵⁰.

al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.”

⁴³ Attualmente, dopo il Trattato di Lisbona e con l’introduzione degli articoli 290 e 291 del TFUE, si hanno, più precisamente, atti legislativi, adottati mediante procedura legislativa (289 TFUE), ed atti non legislativi con portata generale denominati atti delegati ed, infine, atti di implementazione. Cfr. a proposito del sistema di comitologia P. CRAIG, *op. cit.*, p. 109 e ss. ed, in particolare sulle novità introdotte a proposito con il Trattato di Lisbona, le p. 124 e ss. ma anche C. F. BERGSTRÖM, D. RITLÉNG, *Rulemaking by the European Commission: The New System for Delegation of Powers*, Oxford, 2015.

⁴⁴ R. BARKER, *Legitimizing Identities, the Self-Presentations of Rulers and Subjects*, Cambridge, 2001, p. 2 richiamato da C. HARLOW, *The Concepts and Methods of Reasoning of the New Public Law: Legitimacy*, in *LSE Law, Society and Economic Working Papers*, 19, 2010, reperibile al sito web <http://www.lse.ac.uk/collections/law/wps/wps1.htm>.

⁴⁵ C. HARLOW, *op. cit.*, p. 13.

⁴⁶ Cfr. il sito web istituzionale dedicato della Commissione europea http://ec.europa.eu/smart-regulation/index_en.htm; C. HARLOW, *op. cit.*, p. 16.

⁴⁷ Sulla tematica della formazione degli atti delegati e di implementazione ex artt. 290 e 291 TFUE, cfr. J. MENDES, *The Making of Delegated and Implementing Acts*, in C. F. BERGSTRÖM, D. RITLÉNG, *Rulemaking by the European Commission: The New System for Delegation of Powers*, Oxford, 2015.

⁴⁸ In senso critico J. H. H. WEILER, *In the Face of Crisis: Input Legitimacy, Output Legitimacy and the Political Messianism of European Integration*, in *Journal of European Integration*, 34(7), 2012, p. 825-841; cfr. anche per i procedimenti di adozione delle linee guida in ambito farmaceutico il *Punto 4 - Procedure for drafting a guideline* e seguenti della EMEA - *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework*, in data 18 marzo 2009, Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr.

⁴⁹ Cfr., in particolare, C. HARLOW, *op. cit.*, p. 12 ss. ed in senso critico anche W. WESSEL, *Comitology as a Research Subject: A new Legitimacy Mix*, in C. JOERGES, E. VOS (a cura di), *Eu Committees: Social Regulation, Law and Politics*, Oxford, 1999 richiamato in P. CRAIG, *op. cit.*, p.

La problematica della legittimità, ossia della giustificazione della disposizione normativa vigente, è strettamente correlata ed anzi, per ampi ambiti, coincide con la questione della giustificazione del potere che, assieme alle altre problematiche del suo controllo e garanzia, trova le proprie origini già nelle primissime strutturazioni istituzionali della società storica⁵¹.

Tale questione, che qui per ovvie ragioni non può essere trattata, evidenzia tuttavia che il moto per il quale si sono definitivamente abbandonati i tentativi di giustificazione sostanziale del potere, per sostituirli con criteri di legittimazione di tipo formale⁵², ha portato il sistema di *governance* globale dell'epoca odierna sempre

111 e 121. Per considerazioni critiche sulla natura ed effettività del controllo anteriore e posteriore del Parlamento Europeo e del Consiglio sugli atti delegati cfr. ancora P. CRAIG, *op. cit.*, p. 128 e ss.

⁵⁰ Peraltro, nel sistema europeo degli atti non legislativi delegati, cfr. la Comunicazione della Commissione *Implementation of Article 290 of the Treaty on the Functioning of The European Union*, COM (2009) 673 final per la quale al Punto 4.2: “*The Commission attaches the highest importance to this work, which makes it possible to establish an effective partnership at the technical level with experts in the national authorities. However, it should be made clear that these experts will have a consultative rather than an institutional role in the decision-making procedure. At the end of the consultations, the Commission will inform the experts of the conclusions it believes should be drawn from the discussions, its preliminary reactions and how it intends to proceed.*”

⁵¹ “*La società storica si differenzia dalla società arcaica appunto perché pone al potere problemi di giustificazione, di controllo, di garanzie che non avrebbero significato se il comando si esprimesse come condizionamento deterministico e se l'obbedienza si presentasse come adeguazione passiva*” così A. ZANFARINO, *Potere*, voce in *Enc. Dir.*, Milano, 1985, p. 600. Cfr. nella vastissima bibliografia sull'argomento si indicano per una sintesi A. ZANFARINO, *op. cit.*, p. 599 e ss.; R. TREVES, *Potere*, voce in *Nov. Dig. It.*, Torino, 1957, p. 436 e ss.; J. GIL, *Potere*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. X, Torino, 1980; R. GUARDINI, *Il potere*, Brescia, 1963; S. CASSESE (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo*, Vol. 1, Milano, 2000, p. 681 e ss.

⁵² Questo passaggio teorico fondamentale è figlio della speculazione scienziata e deterministica dell'epoca dei lumi. Esso appare evidente con il superamento dell'ordine teocratico medioevale, per il quale *omnis potestas a deo*, e con l'affermazione progressiva di un ordine vieppiù ‘democratico’, coinvolgente, in un primo tempo, i vari ceti nobiliari e poi, in progressione, per ambiti d'estensione e censo, anche il resto della popolazione.

In particolare, ad un criterio giustificativo del potere di ordine *qualitativo*, se ne è sostituito uno di tipo *quantitativo* il quale, nei sistemi democratici, è dato dalla forza del numero della maggioranza.

(Cfr. anche C. SCHMITT, *La rivoluzione legale mondiale. Plusvalore politico come premio alla legalità e superlegalità giuridica*, in C. SCHMITT, *Stato, grande spazio, nomos*, Milano, 2015, p. 453 e ss. per il quale: “*A partire dal presidente Woodrow Wilson, fondatore della Società delle Nazioni ginevrina, la legittimità ha smesso di essere il requisito specifico della monarchia ereditaria: la legittimità dinastica ha ceduto il passo alla legittimità democratica. Nello stesso tempo i corrispondenti antagonismi si sono trasformati in requisiti democratici.*”)

Per tale evoluzione, alla quale in buona sostanza corrisponde il netto superamento della prospettiva cosmica della impostazione tomistica - aristotelica da parte delle posizioni razionaliste nominaliste, non ha più rilievo, per la giustificazione del potere, l'originaria concezione della dinamica *causa - effetto*.

Secondo il pensiero meccanicistico e deterministico proprio delle scienze dell'epoca moderna, infatti, si afferma il concetto per cui origine ed esistenza di un identico substrato naturale si distinguono solamente sotto la prospettiva temporale, cosicché ‘*realtà produttore*’ e ‘*prodotto*’ appartengono al medesimo ‘*tipo*’ (cfr. P. S. LAPLACE, *Mecanique céleste*, Boston, 1824 e P. S. LAPLACE, *Exposition du système du monde*, Bruxelles, 1827 interessante notare come nella descrizione fatta dall'Autore la situazione contingente del mondo rappresenta solamente un momento transeunte nel processo di

più ad *autolegittimare*⁵³ l'ordine normativo da esso creato, in particolare tramite le sopra menzionate dinamiche e *momenti* ricombinatori dei *fattori* politici, tecnico-scientifici ed economici, di creazione e sviluppo del *network* di governo.

In tale rete ordinamentale, infatti, i concetti di *causa* ed *effetto* si differenziano esclusivamente sotto il profilo della successione *cronologica* e non per il loro significato qualificante⁵⁴.

In questo contesto sistematico, allora, l'azione di *governance* è legittima perché è razionalmente *coerente*⁵⁵, e consentita in quanto *non in contraddizione*, con l'ordine normativo che essa è diretta a preservare e promuovere⁵⁶.

Tale impostazione non riveste certo poco rilievo poiché impregna di sé gran parte della teorica giuridica dell'epoca presente⁵⁷.

continuo mutamento della sua configurazione. Tutte queste nuove configurazioni che si delineano sono tra esse equivalenti "come sezioni dell'ora attraverso la costante somma di moto e materia. Per questo ogni scelta di una di esse come inizio è tanto arbitraria quanto quella di un'altra come fine, e di fatto come la scelta dello stato esistente quale intenzione del creatore. Ogni momento nel tempo fornisce allo stesso modo, con i suoi dati di corpi, posizioni e forze, la base da cui si possono calcolare gli stati di ogni altro momento all'indietro e in avanti. Per l'intelletto illimitatamente analitico ipotizzato da Laplace la gigantesca equivalenza di un attimo comprende l'intera storia del mondo in passato e futuro. Il mondo viene concepito da allora come storia complessiva della materia e non più come un determinato ordine della materia" così H. JONAS, *Organismo e libertà – Verso una biologia filosofica*, Torino, 1999, p. 53 e ss.)

⁵³ Cfr. anche C. SCHMITT, *op. cit.*, p. 454 per il quale, già in riferimento alla legittimità statale: "Legittimità vuole significare la formula dell'identità e dell'autorappresentazione morale o ideologica dell'ordinamento statale. Da quando esistono le costituzioni scritte, l'autore della costituzione cerca di sanzionare la propria identità mediante dichiarazioni solenni come invocazioni rivolte a Dio, formule morali o ideologiche, fissandole per iscritto in preamboli. Un'eccellente dissertazione del giurista greco Ion Contiades ... dà un'idea di questo bisogno di prestigio degli Stati attuali, che in tal modo si legittimano da sé."

⁵⁴ Cfr. H. JONAS, *op. cit.*, p. 52 e ss. Eliminata qualunque differenza ontologica tra questi due elementi si ha oggi che *essere* viene a coincidere con *azione* e *processo* in quanto fondati entrambi sull'unico elemento comune del dato dinamico razionalmente *coerente*, peraltro già alla base di tutta la speculazione illuminista sul sistema giuridico.

⁵⁵ Cfr. B. CHWEDŃCZUK, *Coerenza*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. III, Torino, 1978.

⁵⁶ Tale riflessione la si ritrova, ad esempio, già nella deduzione strutturale e funzionale del corpo politico di Hobbes e poi, altresì, nella sua riflessione sul meccanicismo politico della riduzione della *potentia* a *potestas*, in forza della quale il binomio *potenza* ed *atto* giunge ad equivalere a quello di *causa* ed *effetto*, inteso secondo la concezione vincolata sopra accennata. "Il passaggio dal paradigma aristotelico a quello hobbesiano è dunque il passaggio da una concezione per la quale l'ambito delle possibilità è più ampio di quello della realtà effettuale a una concezione per la quale, invece, la possibilità (*potenza*) è coestensiva alla realtà (*atto*) e tutto ciò che è in *potenza* deve necessariamente tradursi in *atto*, proprio come accade nell'universo fisico dominato da rapporti meccanici e necessari di *causa* ed *effetto*" così C. ALTINI, *Potenza/Atto*, Bologna, 2014, p. 124.

⁵⁷ A questo riguardo cfr., ad esempio, F. BENVENUTI, *Funzione amministrativa, procedimento, processo*, in *Riv. Trim. Dir. Pubb.*, II, 1952, 1, p. 118 e ss. secondo il quale al paragrafo II: "... il rilevare che il procedimento è la storia causale dell'atto, che esso cioè esprime lo stadio di sviluppo dell'atto, non è darne una qualificazione dal punto di vista oggettivo; ma il rilievo si risolve soltanto in una qualificazione dell'atto, cui conduce il procedimento, secondo il criterio temporale. Appunto perché, secondo il criterio temporale, non può essere qualificato che l'atto in relazione alla sua storia

Tant'è che nell'odierno momento postnazionale questa impostazione ha comportato una progressiva e dirompente riaffermazione di quella teorica, riconducibile per certi aspetti già alla speculazione giuridica medioevale⁵⁸ della *lex super regem*, che attribuisce pregnanza legittimante, non a fattori esterni, ma proprio alla *ragione impersonale della legge*⁵⁹.

In particolare, la *ragione* della norma di questo settore è quella individuabile grazie ai criteri forniti dalla *conoscenza* sviluppata dalla *comunità scientifica*⁶⁰.

Quest'ultima, pertanto, viene a definire la *ratio* della norma e della *governance* in quest'ambito di amministrazione.

Infatti, la scienza non è qui solo strumento dell'amministrare, ma concorre direttamente a delineare gli *scopi* normativi e a definire la consistenza degli obiettivi delle *funzioni amministrative*⁶¹ di settore sulla base delle categorie e dei criteri definiti dalla conoscenza presupposta.

Conoscenza e potere in questo *network* di *governance* non sono, allora, soltanto strettamente interconnessi.

Essi fungono da strumenti di reciproca legittimazione⁶², in particolare, con la definizione dei criteri *tecnico-scientifici* che traducono i *giudizi di valore* prescelti

e non la storia in sé. La storia è infatti sempre procedimento e ogni procedimento è storia, onde i due termini sono, sostanzialmente, equivalenti."

⁵⁸ In merito alla somiglianza dello spazio giuridico globale con l'ordine legale medioevale cfr. C. MORTATI, *Istituzioni di diritto pubblico*, Padova, 1969, p. 99 - 100; R. C. VAN CAENEGEM, *European law in the past and the future. Unity and diversity over two millennia*, Cambridge, 2002 e P. GROSSI, *L'ordine giuridico medioevale*, Bari - Roma, 1995, entrambi richiamati in G. DELLA CANANEA, *The Genesis and Structure of General Principles of Global Public Law*, cit., p. 89.

⁵⁹ C. MORTATI, *op. cit.*, p. 100.

⁶⁰ Cfr. F. LEDDA, *op. cit.*, al paragrafo 5: "Sembra lecito manifestare l'opinione, che il nesso tra diritto e tecnica sia ancora più stretto di quello che risulta dallo schema del 'rinvio'. Nulla impedisce di pensare che la tecnica - o, in molti casi la scienza di riferimento - fornisca 'materiali' direttamente utilizzabili, ed anche necessari, per la costruzione di concetti giuridici; più in generale, sembra non manifestamente inattendibile l'ipotesi che il diritto faccia propria la normatività inerente a questa o quella tecnica traducendola per ciò stesso in normatività giuridica".

A questo specifico proposito, vedi EMEA - *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework*, in data 18 marzo 2009, Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr, secondo la quale al Punto 2.1 - *What is a guideline in the pharmaceutical legislative framework?*: "... In the case of scientific guidelines, these may relate to specific scientific issues reflecting a harmonised EU approach and based on the most up-to-date scientific knowledge".

⁶¹ In particolare quella di *garantire un elevato livello di protezione della salute umana* (art. 168 TFUE - ex 152 TCE), identificato secondo i parametri individuati dalla comunità scientifica.

⁶² N. WEILER, *Challenging the Orthodoxies of Knowledge: Epistemological, Structural, and Political Implications for Higher Education*, in GUY NEAVE (a cura di), *Knowledge, Power and Dissent: Critical Perspectives on Higher Education and Research in Knowledge Society*, Paris, 2006, p. 61-87 secondo il quale: "On the first point, this author assumes that not only does power require

con le categorie definite e selezionate dalla *comunità scientifica*⁶³ nella propria opera di accrescimento della *conoscenza*, secondo la concezione che attualmente essa ne ha⁶⁴.

Nella marcata logica efficientista⁶⁵ del sistema attuale, pertanto, la portata *politica* della norma tecnica è *legittimata* dalla *coerenza* della disposizione con le categorie *conoscitive* presupposte delineate dalla *comunità scientifica* del *network* di *governance*⁶⁶.

2. Due diverse prospettive. Aspetti problematici.

legitimation (which we have known since Max Weber, if not before), but that knowledge is in need of legitimation as well. Knowledge too must have a claim to credibility; knowledge too requires recognition, of which it must be 'worthy'. None of these claims of legitimacy exclusively inhere in conceptions of knowledge itself; they derive their respective validity from social and cultural circumstances as well. ... knowledge and power are connected by a relationship of reciprocal legitimation – i.e. knowledge legitimates power and, conversely, knowledge is legitimated by power. There is ample evidence for this symbiotic relationship. We need only consider the ever-increasing degree to which political decisions are justified by reference to a particular body of knowledge – from environmental policies to the location of new industries, from the redistribution of wealth to decisions on the investment of public funds."

⁶³ Cfr. a proposito le considerazioni svolte da F. LEDDA, *op. cit.*, al paragrafo 3 il quale si riferisce all'interesse pubblico come *misura di valore della determinazione o decisione discrezionale*.

Tale prospettiva, tuttavia, presuppone una chiara distinzione istituzionale e teorica tra lo *scopo politico-interesse pubblico* e lo strumento *amministrativo-tecnico-scientifico* per perseguirlo. Nel *sistema* attuale, tuttavia, tali *elementi* (pubblico/tecnico-conoscitivo/economico) sono inscindibilmente connessi ed appartengono alla medesima *sostanza e momento dell'amministrare*.

E ancora, lo stesso Autore, al paragrafo 4: "*Si pensi ancora a discipline specialistiche di grande attualità, come l'urbanistica con le sue molto vaste anche se non illegittime pretese: secondo le prospettazioni più aggiornate, le varie tecniche che in essa confluiscono sono condizionate da giudizi di valore o preordinate alla formazione di simili giudizi, e direttamente riguardano problemi che comportano ponderazioni comparative assai complesse dei più svariati interessi collettivi ed individuali*".

⁶⁴ In merito alla caratteristica relatività del concetto di *conoscenza* rispetto alle pratiche sociali dei diversi momenti storici F. GIL, *Conoscenza*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. III, Torino, 1978; ma ancora F. LEDDA, *op. cit.*, paragrafo 5 secondo il quale: "... *al senso stesso del diritto positivo è inerente una pretesa od esigenza di giustizia. Questa pretesa non sembra infatti facilmente dissociabile da una pretesa di razionalità, riguardante i modi o i mezzi di perseguimento degli scopi prescelti dal legislatore sulla base di apprezzamenti relativamente liberi, ed ispirati quindi a giudizi di valore: la direttiva di comportamento irrazionale non può certo assecondare il raggiungimento degli stessi scopi, e quindi la realizzazione dei valori di riferimento. Ma la pretesa di razionalità, quando si tratti di problemi che coinvolgono la rilevanza causale di determinati fatti, può realizzarsi a propria volta solo attraverso l'applicazione delle tecniche che in un momento storico determinato sono sorrette dal comune consenso o suffragate dalle acquisizioni della scienza: in rapporto allo scopo perseguito dall'ordinamento siccome rispondente a una esigenza di giustizia, qualunque soluzione non conforme a quelle tecniche risulterebbe arbitraria e quindi ingiusta proprio perché irrazionale.*"

- Per una trattazione storica della Filosofia della scienza cfr. J. LOSEE, *Filosofia della scienza*, Milano, 2016.

⁶⁵ Cfr. W. Z. HIRSCH, *Law and Economics: An introductory analysis*, Londra, 1988, p. 5 e 6.

⁶⁶ Cfr. ancora C. SCHMITT, *op. cit.*, p. 457 per il quale: "...*Allora anche il progresso, nel senso di uno sviluppo tecnico-scientifico-industriale accelerato, può trasformarsi in una globale legittimazione di finalità e scopi politici contrapposti.*"

La tesi su cui si argomenta nel presente lavoro è quella indicata nell'introduzione generale secondo la quale, nell'attività di controllo autorizzativo dei farmaci, l'Amministrazione è investita della possibilità di compiere la scelta in ordine ai criteri conoscitivo-sperimentali *validi*⁶⁷ per l'effettuazione dei controlli circa la *qualità*, la *sicurezza* e l'*efficacia* dei medicinali⁶⁸.

Inoltre, si sostiene che questa scelta costituisce un'operazione *creativa* di implementazione *politica*, che traduce giudizi di valore⁶⁹.

⁶⁷ Ossia 'razionali' rispetto allo scopo cfr. M. WEBER, *Economy and society*, New York, 1968, p. 24 e ss. e richiamato da F. LEDDA, *op. cit.*, nota 53 nella versione italiana *Economia e società*, Milano, 1974 p. 21 e ss.

⁶⁸ Circostanza che, peraltro, appare normativamente confermata dal tenore dell'art. 7 (1 b) del Regolamento 726/2004/CE e dall'art. 19 della Direttiva 2001/83/CE secondo i quali l'Autorità di controllo "può chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo... dei medicinali di testare il medicinale per uso umano, le sue materie prime e, se necessario, i prodotti intermedi o altri componenti, per assicurare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante, e descritti nella domanda, siano soddisfacenti."

⁶⁹ Tale scelta, infatti, lungi dal risolversi in una determinazione di pura razionalità, comporta la comparazione e la selezione degli obiettivi conoscitivi, e dei metodi *scientifici* per giungervi, in relazione alle aspettative (*expectations*) di *governance* prescelta.

Quest'ultima, nel network attuale, come si è visto, si sostanzia e condensa in sé momenti tanto politici quanto tecnico-scientifici ed economici i quali, in ultima analisi, determinano l'*urgenza* relativa degli obiettivi da perseguire; cfr. M. WEBER, *op. cit.*, p. 24 e 26: "Choice between alternative and conflicting ends and results may well be determined in a value-rational manner. In that case, action is instrumentally rational only in respect to the choice of means. On the other hand, the actor may, instead of deciding between alternative and conflicting ends in terms of a rational orientation to a system of values, simply take them as given subjective wants and arrange them in a scale of consciously assessed relative urgency. He may then orient his action to this scale in such a way that they are satisfied as far as possible in order of urgency, as formulated in the principle of "marginal utility."

- Cfr., inoltre, a questo specifico proposito il Punto 6.3.4. - *L'esame dei vantaggi e degli oneri derivanti dall'azione o dall'inazione* - della *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, citata - secondo la quale: "Occorrerebbe stabilire un confronto tra le conseguenze positive o negative più probabili dell'azione prevista e quelle dell'inazione in termini di costi globali per la Comunità, sia a breve che a lungo termine. Le misure previste dovrebbero essere in grado di arrecare un beneficio globale in materia di riduzione del rischio ad un livello accettabile.

L'esame dei vantaggi e degli oneri non può ridursi soltanto ad un'analisi economica costi/benefici. Tale analisi è più vasta nella sua portata e comprende considerazioni non economiche.

L'esame dei vantaggi e degli oneri dovrebbe tuttavia comprendere un'analisi economica costi/benefici quando ciò sia adeguato e realizzabile. Potrebbero tuttavia essere presi in considerazione altri metodi di analisi, come quello relativo all'efficacia delle opzioni possibili e alla loro accettabilità da parte della popolazione. È possibile, infatti, che una società sia pronta a pagare un costo più elevato al fine di garantire un interesse, quale l'ambiente o la salute, riconosciuto come di grande rilievo.

La Commissione riafferma che, conformemente alla giurisprudenza della Corte, le esigenze collegate alla protezione della salute pubblica dovrebbero vedersi riconoscere un carattere preponderante rispetto alle considerazioni economiche."

- Sui diversi criteri per l'adozione di decisioni in situazioni di incertezza, anche facendo applicazione della *teoria dei giochi* che comporta l'attribuzione di un *valore di utilità* e, quindi, di *preferenza* anche *collettiva* circa i possibili esiti prefigurati, si indica B. DE FINETTI, *Decisione*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. IV, Torino, 1978.

Per quanto esposto sopra, inoltre, sembra potersi ritenere che tale attività di *governance* sia permessa, anzitutto, dal carattere *indeterminato* delle disposizioni normative primarie che, pertanto, necessitano di un ‘completamento’.

Esso viene fornito in pratica, da un lato, dalle disposizioni di massima recate dalle linee guida e, dall’altro, dall’opera teorica e pratica specifica, in costante aggiornamento, elaborata dalla *comunità scientifica*.

Quest’ultima, infatti, concorre incessantemente, ed in modo determinante, a delineare i criteri scientifici per la registrazione e la valutazione della *qualità*, della *sicurezza* e della *efficacia* del medicinale⁷⁰.

Si è sostenuto, tuttavia, che la scelta dell’Amministrazione circa la questione gnoseologica deve essere suscettibile di controllo giurisdizionale⁷¹.

Senza voler anticipare argomenti che verranno sviluppati nel proseguo della trattazione in modo più specifico, preme puntualizzare fin d’ora che, tuttavia, tale revisione giudiziale, proprio perché attiene anche, e soprattutto, alla dimensione della *razionalità* del provvedimento, non può risolversi soltanto nel controllo dell’iter logico di tipo formale o di mera coerenza intrinseca della determinazione, ma deve evidentemente estendersi direttamente anche alle operazioni tecnico-scientifiche ad essa sottese che ne costituiscono la *ratio* fondante.

⁷⁰ Cfr. sul punto specifico la pronuncia *Artegodan GmbH v Commission*, C-221/10 P, [2012] ECR I-0000 (nir) punti 84 e ss., soprattutto 100, 101, 103, relativa al risarcimento danni per la revoca di AIC di farmaci, emessa sulla base delle pregresse disposizioni, secondo la quale: “l’articolo 11 della direttiva 65/65 enuncia che «l’effetto terapeutico manca quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici», mentre dalla formulazione di tale disposizione non emerge in alcun modo che soltanto un’osservazione dell’effetto a breve termine di un medicinale, escludendo quella di un suo effetto a lungo termine, sarebbe rilevante ai fini dell’esame della suddetta condizione. Ne deriva che, per quanto attiene al criterio relativo alla valutazione dell’efficacia di un medicinale, il citato articolo 11 non osta a che l’autorità competente decida, tenuto conto della patologia che il medicinale in questione mira a trattare, di fondarsi sul criterio dell’efficacia a lungo termine, al fine di valutare il rapporto benefici/rischi di tale medicinale.”

E ancora soprattutto “... l’esistenza di un consenso all’interno della comunità medica su un’evoluzione dei criteri di valutazione dell’effetto terapeutico di un medicinale e il fatto che l’efficacia terapeutica di tale medicinale venga rimessa in discussione dalla medesima comunità a seguito di tale evoluzione costituiscono, al pari dell’individuazione di dati scientifici nuovi o di informazioni nuove, elementi concreti e oggettivi idonei ad essere assunti a fondamento della constatazione di un rapporto benefici/rischi negativo del medicinale in questione.”

⁷¹ In senso opposto, invece, cfr. M. S. GIANNINI, *Il potere discrezionale della pubblica amministrazione*, Milano, 1939, in particolare alle p. 162 e 163 e M. S. GIANNINI, *L’interpretazione dell’atto amministrativo e la teoria giuridica generale dell’interpretazione*, Milano, 1939 richiamati entrambi in S. COGNETTI, *op.cit.*, p. 300, il quale indica altresì per riportare le progressive aperture della dottrina verso un sempre più penetrante sindacato sul fatto F. LEVI, *L’attività conoscitiva della pubblica amministrazione*, Torino, 1967 ed anche da ultimo M. P. GUERRA, *Funzione conoscitiva e pubblici poteri*, Milano, 1996.

Secondo tale prospettiva, in definitiva, sono i medesimi criteri tecnico-scientifici prescelti che vengono a costituire una specificazione di quello di logicità-ragionevolezza dell'esercizio del potere⁷².

Esso deve essere non arbitrario e funzionalizzato al perseguimento dell'interesse pubblico di garantire un elevato livello di tutela della salute nel singolo procedimento concreto, nel perseguimento di una sempre maggiore integrazione e sviluppo del mercato unico⁷³.

Questi argomenti sono stati sviluppati richiamando a proposito la normativa di settore e la disciplina delle dinamiche procedurali che comprende, sul punto, anche la formazione del consenso degli organi tecnici-consultivi collegiali.

In particolare, si è visto come la documentazione da allegare all'istanza di AIC deve essere tale da consentire la formazione di un parere *scientificamente valido* sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione.

Tale documentazione è sostanzialmente funzionale a fornire la *dimostrazione sufficiente* in ordine alla qualità, alla sicurezza ed efficacia del medicinale che costituisce la condizione e la giustificazione dell'AIC.

Tuttavia, dalle fonti normative non sembra possibile sapere in forza di quali criteri di discriminazione teorico-fattuale l'Amministrazione possa affermare e scegliere, legittimamente, in ordine alla *sufficienza ed idoneità* dei mezzi logico-metodologici alla dimostrazione che il richiedente deve fornire.

Tanto più se si pone mente al fatto che l'Amministrazione, per poter formare legittimamente la propria determinazione su questioni relative all'amministrazione di rischio, deve avere contezza *esaustiva* dei termini della questione scientifica sottoposta⁷⁴.

⁷² In questo senso, F. LEDDA, *op. cit.*, paragrafo 18; nonché D. DE PRETIS, *Valutazione amministrativa e discrezionalità tecnica*, Padova, 1995, p. 292; ma cfr. anche S. COGNETTI, *op.cit.*, p. 201 e ss. Conferma la sindacabilità dell'analisi costi/benefici presupposta all'adozione della determinazione precauzionale M. P. CHITI, *Il rischio sanitario e l'evoluzione dall'amministrazione dell'emergenza all'amministrazione precauzionale*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2006, p. 11 e 12. Sulla tematica cfr. anche S. COGNETTI, *op.cit.*, in particolare a p. 317.

La prospettiva appare confermata anche da F. ASTONE, *Il principio di ragionevolezza*, in M. RENNA, F. SAITTA (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano 2012, p. 371 e ss. al quale si rinvia in particolare a p. 377.

⁷³ Tuttavia, in merito alla progressiva e più estesa conflittualità tra principi fondamentali dell'ordinamento in rapporto alla continua accelerazione del *progresso delle scienze*, che comporta una *scala di valori* da concretarsi nel singolo caso specifico secondo un ordine gerarchico mobile cfr. S. COGNETTI, *op.cit.*, p. 73 e ss., in particolare 76 -77, e 246 e ss.

⁷⁴ Cfr. già a proposito la sentenza *Pfizer Animal Health SA v Council*, T-13/99, [2002] ECR II-3305.

La problematica in esame acquisisce particolare rilievo critico posto che, nei procedimenti di autorizzazione al commercio di prodotti farmaceutici, la parte privata e l'Amministrazione, istituzionalmente, tendono al perseguimento di funzioni differenti, che possono anche comportare una coincidenza soltanto parziale degli interessi in gioco.

Questa circostanza è stata descritta in quella letteratura in cui si è sottolineato come l'industria farmaceutica, essendo un operatore economico nel mercato dei beni finiti, sia responsabile, in primo luogo, nei confronti dei propri azionisti e, soltanto in un secondo momento, nei confronti della comunità⁷⁵.

Nonostante tali obblighi siano in linea di massima compatibili, l'industria farmaceutica, che nel ventesimo secolo è divenuta la prima fonte di informazione sui medicinali per il pubblico⁷⁶, ha dato esempio di come ciò possa anche venire impedito dalla preminenza dell'interesse alla massimizzazione dei profitti.

La progressiva e generalizzata tendenza alla medicalizzazione della vita quotidiana negli ultimi quarant'anni ha evidenziato, ad esempio, come per poter realizzare efficacemente gli obiettivi di un dato mercato farmaceutico sia fondamentale, anzitutto, 'vendere' la malattia che questi avrebbero lo scopo di curare⁷⁷.

Sviluppare un certo prodotto medicinale comporta, invero, ingenti investimenti ed un notevole lasso di tempo che di media si aggira attorno ai 10-12 anni.

Per ogni diecimila composti sintetizzati, testati e sviluppati solamente uno o due possono conclusivamente raggiungere il mercato⁷⁸ e agli oneri per la produzione devono aggiungersi quelli di promozione commerciale del farmaco una volta autorizzato.

Queste ed altre considerazioni sono utili ad illustrare in parte la prospettiva dell'impresa farmaceutica la quale vive fisiologicamente la continua tensione operativa tra lo sviluppo di nuove forme medicinali realmente innovative, ma

⁷⁵ Cfr. N. M. G. DUKES, *Accountability of the pharmaceutical industry*, in *The Lancet*, 260, 2002, p. 1682 e ss. riportato in E. JACKSON, *Medical Law*, Oxford, 2013, p. 509.

⁷⁶ J. COLLIER, I. IHEANACHO, *The pharmaceutical industry as an informant*, in *The Lancet*, 360, 2002, p. 1405 e ss.

⁷⁷ C. ELLIOTT, *Better than Well: American Medicine meets the American Dream*, New York, 2003, p. 123; L. MCHENRY, *Ethical issues in phycopharmacology*, in *Journal of Medical Ethics*, 32, 2006, p. 405 e ss., entrambi riportati in E. JACKSON, *op. cit.*, p. 514; D. A. KESSLER, J. L. ROSE, R. J. TEMPLE, R. SCHAPIRO, J. P. GRIFFIN, *Therapeutic-class wars—Drug promotion in a competitive marketplace*, in *N. Engl. J. Med.*, 331, 1994, p. 1350-1353.

⁷⁸ R. SYKES, *New Medicines, The Practice of Medicine and Public Policy*, Londra, 2000.

implicanti anche maggiori rischi di insuccesso sperimentale ed economico, e la rimodulazione dell'offerta farmaceutica esistente, di sicurezza ed efficacia 'assodata', per acquisire o consolidare specifici ambiti di mercato⁷⁹.

Un esempio normativo dal quale traspare tale diversità di prospettive e tendenze è senz'altro quello dell'obbligo, 'sanzionato', di comunicare all'Autorità tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese riscontrate durante o dopo la sperimentazione clinica⁸⁰.

La diversità di prospettiva è evidenziata, peraltro, anche dalla stessa normativa sui procedimenti autorizzativi che onerano l'applicante di fornire, appunto, la "dimostrazione" della sicurezza ed efficacia del medicinale attraverso lo strumento complesso fornito dalle prove cliniche sperimentali.

Un tentativo analitico di formalizzare tale descritta diversità di ottiche istituzionali dell'Amministrazione e dell'applicante potrebbe utilmente riuscire riferendosi al concetto dei c.d. *Levels of Abstraction (LoAs)*⁸¹.

⁷⁹ Ci si riferisce all'ipotesi delle c.d. 'me-too drugs' e del fenomeno del c.d. 'evergreening' dei medicinali, come nel caso della fluoxetina, principio attivo del Prozac, antidepressivo commercializzato dalla Eli Lilly, che poi, una volta scaduto il brevetto farmaceutico, è stato riproposto sul mercato col nome di Saraferm per la cura del disturbo disforico premenstruale cfr. E. JACKSON, *op. cit.*, p. 508; R. JOPPI, V. BERTELE, S. GARATTINI, *Disappointing Biotech*, in *British Medical Journal*, 331, 2005, p. 895; D. TAYLOR, *Fewer New Drugs from the Pharmaceutical Industry*, *British Medical Journal*, 326, 2003, p. 404 altresì riportate in E. JACKSON, *Law and regulation of medicines*, Oxford, 2012.

⁸⁰ Cfr. gli artt. 42 e 94 del Regolamento 536/2014/UE; cfr. anche le definizioni di cui all'art. 2 del medesimo Regolamento: "«evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento;

«evento avverso grave»: qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso;

«reazione avversa grave e inattesa»: una reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza".

- A questo riguardo si riporta l'iniziativa RIAT (*Restoring invisible and abandoned trials*) di sollecitazione alla pubblicazione delle informazioni raccolte in sperimentazioni cliniche poi abbandonate o tenute segrete da sperimentatori e/o promotori, cfr. P. DOSHI, T. JEFFERSON, C. DEL MAR, *The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience*, in *PLoS Med*, 9, 2012; P. DOSHI, et al., *Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings*, in *BMJ*, 346, 2013; e anche, in merito alla questione sulla pericolosità ed inefficacia sugli adolescenti affetti da depressione del farmaco antidepressivo paroxetina, contrariamente a quanto affermato nella pubblicazione originaria dello studio clinico del 2001 in cui il medicinale veniva dichiarato 'generally well tolerated and effective', cfr. P. DOSHI, *Putting GlaxoSmithKline to the test over paroxetine*, in *BMJ*, 347, 2013; P. DOSHI, *No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility*, in *BMJ*, 351, 2015.

⁸¹ Cfr. L. FLORIDI, *The Philosophy of Information*, Oxford, 2011, p. 52 secondo il quale: "a level of abstraction (LoA) is a finite but non-empty set of observables" ove per "osservabile si intende una

Rinviando per un approfondimento specifico alla letteratura richiamata in nota, preme qui rilevare sinteticamente che, secondo tale concezione, gli operatori epistemici che utilizzano diversi *LoAs*, come il richiedente e l'Amministrazione, concentrano "la propria attenzione su diverse caratteristiche del *sistema considerato* e su diversi profili *osservabili*, scegliendo differenti *variabili* per misurare queste *osservabili* e, quindi, si risolvono nella rappresentazione di *modelli* alternativi di descrizione del sistema naturale"⁸².

Gli *standards* comuni, ricavabili dalle linee guida e dal modello omologato di CTD descritti, sono stati stilati precipuamente in ragione di tale circostanza, allo scopo di facilitare la cooperazione nella condivisione degli approcci di analisi tra enti di controllo ed imprese private⁸³ ed, altresì, per scongiurare gli effetti più gravi di questa diversità di prospettive⁸⁴.

Se tale omologazione di strumenti e criteri promuove la condivisione delle ottiche istituzionali dell'industria e dell'amministrazione, rispettivamente nella *produzione* delle informazioni rilevanti e nel loro *controllo* autorizzativo, dall'altro lato non rende del tutto ingiustificato il dubbio⁸⁵ in ordine al *grado* di *validità* effettiva di tali

variabile tipizzata e contraddistinta da un *nome*, assegnato dall'*agente epistemico* per identificare una caratteristica del *sistema* in considerazione. La *variabile tipizzata*, a sua volta, consiste in *i*) un *contenitore* per *referenti* sconosciuti o mutevoli e in *ii*) un raggruppamento, che contraddistingue il *tipo*, che consiste in tutti i possibili valori che la variabile possa assumere" traduzione ed adattamento da THE II RESEARCH NETWORK, *The Philosophy of Information - An Introduction*, pubblicato on line in creative commons e reperibile all'indirizzo web <http://www.socphilinfo.org/teaching/book-pi-intro>, p. 37.

⁸² Adattamento e traduzione da THE II RESEARCH NETWORK, *op. cit.*, p. 37.

⁸³ J. A. MOLZON, *op. cit.*, p. 26: "Another benefit of a harmonized format has been the ease of developing and implementing harmonized good review practices. What is evaluated in a review is closely tied to the requested data. As a result, there is considerable similarity between ICH Guidance to industry and what we consider good review practices. Because ICH regions have harmonized much of the information submitted for marketing authorization, ICH regulators could easily begin moving toward similar review practices.

In general, good review practices promote transparency and consistency, both of which are very important if industry and the public are to understand how regulatory authorities carry out their responsibilities. This is especially important because of the complexity of the disciplines and specialties involved in the review process. We needed a consistent approach to evaluating submissions and reaching conclusions, and the CTD and eCTD have helped to achieve these goals."

⁸⁴ Una politica di *governance* a c.d. *rischio zero*, oltre a non essere possibile per la non eliminabilità di rischi ed incertezze in senso assoluto, realizzerebbe effetti nocivi nella mancata immissione nel mercato di prodotti che, ancorché rischiosi, siano comunque efficaci.

Tale posizione, inoltre, se portata alle estreme conseguenze, determinerebbe con ogni evidenza il blocco del mercato di questo settore merceologico.

Ad analoghi risultati negativi condurrebbe peraltro una politica opposta di sostanziale liberalizzazione generalizzata.

⁸⁵ E questo nonostante tali operatori economici abbiano un interesse diretto a commercializzare medicinali efficaci e sicuri, quantomeno nel ritorno di immagine che ne ottengono. Il dubbio viene

standards a garantire, nella definizione ed attuazione delle politiche ed attività dell'Unione⁸⁶ nel settore farmaceutico, *l'elevato livello di protezione per la salute umana* richiesto dall'art. 168 del Trattato FUE⁸⁷.

Le due dimensioni della salute umana e dell'interesse del mercato vengono, quindi, a limitarsi in modo reciproco in ragione delle *variabili* interpretative e tecnico-

sostanzialmente generato dalla circostanza che gli *standards* in considerazione vengono definiti anche su iniziativa diretta delle rappresentanze delle imprese di settore le cui preminenti necessità di crescita produttiva, per il mantenimento della competitività nel medio-lungo periodo, sono comuni in tutte le aree interessate della *network economy* americana, europea e giapponese; [cfr. M. CASTELLS, *The Network Society: From Knowledge to Policy*, in M. CASTELLS, G. CARDOSO (a cura di), *The Network Society: From Knowledge to Policy*, Washington, 2005, secondo il quale: “*The network economy (known at one point as “the new economy”) is a new, efficient form of organization of production, distribution, and management that is at the source of the substantial increase in the rate of productivity growth in the United States, and in other economies that adopted these new forms of economic organization. The rate of productivity growth in the U.S. during 1996-2005 more than doubled the rate of productivity growth in 1975-95. Similar observations can be applied to those European economies, such as Finland or Ireland, that quickly adopted a similar form of techno-economic organization, albeit in a very different institutional context (eg, the maintenance of the welfare state). Studies, including the research presented by Dale Jorgenson in this volume, show that the rate of productivity growth in other European economies and in Japan may have increased as well once statistical categories are adapted to the conditions of production in an economy that has gone beyond the industrial era under which these categories were created.*”]

D'altro canto, invero, un certo tipo di sviluppo *scientifico*, con le conseguenti ricadute positive per la salute pubblica, può essere prodotto soltanto con studi che necessitano l'allocazione di ingentissime risorse, non erogabili da operatori di modeste entità; ragione per la quale sussiste un interesse ordinamentale diretto alla selezione ed affermazione commerciale delle imprese più efficienti (prodotti migliori in termini di *qualità, sicurezza ed efficacia* ad un prezzo più basso). Cfr. a conferma di questo, ad esempio, il *Punto 1.1.2 - Migliorare la concorrenza e l'accesso al mercato* della European Commission, 2008, *Communication to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - Safe, Innovative and Accessible Medicines: a Renewed Vision for the Pharmaceutical Sector*, on line all'indirizzo web <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008DC0666&from=EN>, ove è riconosciuto appunto che “*La concorrenza è un mezzo efficace per incoraggiare l'innovazione e rendere i medicinali più accessibili*”.

⁸⁶ Quelle indicate nella Parte III del TFUE e, nello specifico, quelle relative alla promozione del Mercato interno e della Libera circolazione delle merci di cui rispettivamente agli artt. 26 e 28 del TFUE.

Esse possono trovare limitazioni statali solo in casi eccezionali (cfr. combinato disposto artt. 34, 35, 36 del TFUE, ex artt. 28 -30 TCE).

⁸⁷ Tale prospettiva fondamentale relativa alla preminente cura della salute pubblica nella integrazione del mercato unico europeo è, peraltro, ripresa dalla citata Direttiva 2001/83/CE la quale, al secondo considerando, specifica che: “*Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica*” ancorché al terzo disponga che “*Tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità.*” Per quanto riguarda, invece, la procedura di autorizzazione centralizzata disciplinata dal Regolamento n. 726/2004, si indica il tredicesimo considerando secondo il quale: “*nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo.*”

scientifiche senza che ciò possa mai legittimare, tuttavia, il sacrificio istituzionale *consapevole*⁸⁸ della prima.

Infatti, l'azione dell'Unione, che in questo settore completa le politiche nazionali a tutela e promozione della salute, deve essere *indirizzata al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e delle affezioni e alle eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale*⁸⁹.

Le premesse svolte e l'esigenza di controllo giurisdizionale effettivo dell'esercizio del potere di *governance* sui prodotti farmaceutici dirigono, allora, l'attenzione dell'interprete verso la dimensione della *funzione*⁹⁰ dell'azione di controllo.

In particolare, esse spingono l'attenzione verso il *rilievo olistico* all'attività amministrativa funzionale anche nel caso in cui detto potere di *governance* si esprima con forme procedurali svolte in momenti puramente psicologici dell'agente e come tali non rilevabili all'esterno⁹¹.

⁸⁸ *Consapevole* nell'accezione attribuita dalla definizione di azione sociale razionale rispetto al valore (*wert-rational*) di M. WEBER, *op. cit.*, p. 24, per la quale: “*value-rational, that is, determined by a conscious belief in the value for its own sake of some ethical, aesthetic, religious, or other form of behaviour, independently of its prospects of success.*”

Sulla incontestabile preponderanza dell'interesse alla salute rispetto a considerazioni di ordine economico nella giurisprudenza europea si indicano tra le varie: *Artegoda GmbH v Commission*, C-221/10 P, [2012] ECR I-0000 (nyr) punto 99; *Affish BV v Rijksdienst voor de keuring van Vee en Vlees*, C-183/95, [1997] ECR I-4315, punto 43; *UK v Commission*, C-180/96, [1998] ECR I-2265, punto 93.

⁸⁹ Art. 168 TFUE.

⁹⁰ Come noto, con tale nozione ci si riferisce “*all'attività svolta da determinati soggetti nel perseguimento di interessi pubblici predeterminati*”. Tale istituto, in virtù della sua portata paradigmatica di controllo razionale dell'esercizio del potere, si ritrova chiaramente anche nell'ordinamento amministrativo di livello europeo nell'ambito del quale è possibile riscontrarne gli elementi costitutivi, delineati da autorevole dottrina italiana, della materia, delle attribuzioni, dei fini e dei destinatari (S. CASSESE, *op. cit.*; B. G. MATTARELLA, *Le funzioni*, in M. P. CHITI (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013; M. P. CHITI, G. GRECO (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, Milano, 2007.) Nella vasta bibliografia della dottrina italiana sulla tematica delle funzioni pubbliche, in particolare si segnalano senza alcuna pretesa di esaustività S. ROMANO, *Corso di diritto amministrativo*, Padova, 1937, p. 142 e ss.; F. BENVENUTI, *Funzione amministrativa, procedimento, processo*, cit. p. 118 e ss.; F. BENVENUTI, *Eccesso di potere per vizio della funzione*, in *Rass. Dir. Pubbl.*, 1950, I, p. 1 e ss.; G. MIELE, *Funzione pubblica, voce in Nov. Dig. It.*, Torino, 1957, p. 686; G. MIELE, *Pubblica funzione e servizio pubblico*, in *Arch. giur.*, 1947, p. 111; F. MODUGNO, *Funzione, voce in Enc. Dir.*, Milano, 1969, p. 301 e ss.; M. S. GIANNINI, *Lezioni di diritto amministrativo*, Milano, 1958; M. S. GIANNINI, *Diritto amministrativo*, Milano, 1988; M. S. GIANNINI, *Istituzioni di diritto amministrativo*, Milano, 2000; S. CASSESE, *Le basi del diritto amministrativo*, Milano, 2000.

⁹¹ Cfr. per questa prospettiva, soprattutto, F. BENVENUTI, *Funzione amministrativa, procedimento, processo*, cit., paragrafo 2, per il quale: “... *non sempre il diritto positivo regola la funzione e cioè l'esplicazione del potere e quindi ... non sempre regola il procedimento che ne è l'esternazione formale. Così quante volte l'atto sia l'opera di un solo soggetto fisico e la funzione un momento puramente psicologico, non rilevabile (ma non sempre irrilevante) come forma all'esterno del soggetto. Anche in queste ipotesi però io non mi sento di negare che esista un procedimento (né,*

Rilievo *globale* in particolare sotto il profilo dell'attitudine dei mezzi d'indagine scientifica alla promozione del mercato unico farmaceutico con garanzia dell'*elevato livello di protezione per la salute umana*, ancorché assicurata con la cooperazione procedimentale di organi amministrativi diversi⁹².

Appare fondato credere, pertanto, che tale prospettiva funzionale costituisca uno dei principali criteri generali per la scansione giurisdizionale del provvedimento di AIC e segnatamente della sua dimensione motivazionale-esplicativa.

E ciò nello specifico sotto il profilo della *ragionevolezza*⁹³, *proporzionalità* e *precauzione*⁹⁴, rispetto allo scopo di garanzia a tutela della salute, pubblica ed individuale, prefissato dalle disposizioni dei Trattati e degli ordinamenti nazionali.

Questo tipo di analisi e revisione giurisdizionale, per non risolversi in asserzioni generiche ed entrare, invece, nella *razionalità* della determinazione, necessita dell'indagine in ordine ad alcuni criteri della *scelta* delle metodiche scientifiche applicabili, sia per *dimostrare* la rispondenza dei medicinali ai requisiti di *qualità*, *sicurezza*, ed *efficacia*, che per identificare il rischio nel momento parallelo di *risk assessment*.

Si intende svolgere quest'indagine, non certo per trattare tale tematica esaustivamente quanto, piuttosto, sia per evidenziare la pluralità delle posizioni teoriche in questo settore che per tentare un approccio alla *ratio* fondante del provvedimento di AIC e, con ciò, suggerire un più penetrante scrutinio giurisdizionale della scelta amministrativa circa i caratteri dei metodi scientifici utilizzati nell'istruttoria.

Ciò, in particolare, per sondare che le metodologie prescelte siano utili strumenti per la protezione e promozione efficace dei beni da tutelarsi con l'esercizio del potere di *governance*.

Sembra giustificato ritenere, infatti, che l'analisi in oggetto rivesta primario rilievo nella trattazione perché le metodiche implementate, così come *la* conoscenza che se

all'origine, una funzione) come categoria logica, benché sia ovvio che non esiste un procedimento come categoria giuridica."

⁹² F. BENVENUTI, *Funzione amministrativa, procedimento, processo*, cit.

⁹³ Cfr. F. LEDDA, *op. cit.*, paragrafo 18; ma cfr. anche S. SPUNTARELLI, *op. cit.*, paragrafo 4, nota 80.

⁹⁴ Aspetti del provvedimento tutti collegati tra loro cfr. R. FERRARA, *Introduzione al diritto amministrativo*, Bari, 2002, p. 265 come richiamato in F. DE LEONARDIS, *Il principio di precauzione*, in M. RENNA, F. SAITTA (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano, 2012, p. 413 e ss

ne ricava, finiscono per costituire la *giustificazione logico-fattuale* e, quindi, *giuridica* della singola determinazione autorizzativa, così come del suo regime condizionale⁹⁵.

Ad ogni modo, tali argomenti non possono essere sviluppati senza prima prendere le mosse da alcuni succinti cenni sul primo tra principi dell'azione amministrativa europea applicabili alla *governance* dei medicinali: quello di precauzione.

Infatti, anche in quest'ambito dell'amministrazione di rischio, esso diviene canone guida della decisione discrezionale di *risk management*⁹⁶.

3. Principio di precauzione e rischio nella governance dei medicinali.

Nonostante il successo dei meccanismi di integrazione istituzionale tra i diversi Stati membri della Comunità, agli inizi del 2000 l'Amministrazione della cosa pubblica comunitaria ha dovuto riscontrare una scarsa fiducia della cittadinanza nelle istituzioni dell'Europa unita, ed in particolare nella effettività della loro attività amministrativa⁹⁷.

⁹⁵ Circostanza confermata, seppur indirettamente, dagli argomenti esposti in F. DE LEONARDIS, *Il principio di precauzione*, cit., p. 418 per il quale: "... in caso di incertezza sui presupposti tecnico-scientifici viene, dunque, ad acquisire maggiore importanza l'ampiezza e il contenuto dell'istruttoria, l'analisi del fatto e la sua esternazione in termini semplici rispetto alla sussistenza dell'elemento formale della conformità alla regola normativa: il principio di precauzione assume il ruolo di 'pre-principio di carattere procedurale' che fornisce al giudice un criterio metodologico per effettuare il tradizionale bilanciamento tra beni costituzionalmente protetti." ed ancora in F. ASTONE, *Il principio di ragionevolezza*, in M. RENNA, F. SAITTA (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano 2012, p. 371 e ss. per il quale a p. 377: "...il principio di ragionevolezza comprende, nella sua area di operatività, anche ulteriori aspetti, che attengono all'esito del processo decisionale, alle premesse della decisione, ossia all'esatta ed esauriente ricerca e valutazione dei fatti costituenti i presupposti dell'intervento decisionale, alla individuazione, ponderazione, raffronto e temperamento degli interessi rilevanti, nonché alla individuazione concreta del fine, e quindi all'adeguamento della finalità astrattamente prevista dalla legge alle peculiarità del caso concreto. Ed allora, di fronte ad una serie di premesse già determinate, costituite da fatti appurati in un certo modo, da interessi ponderati e temperati in una determinata maniera e da un fine individuato concretamente, l'esito, ossia il contenuto della decisione, per quanto discrezionale, rappresenterà una soluzione quasi obbligata, proprio perché condizionata dalle premesse, il cui combinarsi darà luogo, nell'osservanza delle regole di coerenza e non contraddittorietà, ad una circoscritta gamma di decisioni possibili e ragionevoli."

⁹⁶ Cfr. S. SPUNTARELLI, *op. cit.*, paragrafo 4; come si vedrà di seguito e come chiarito anche dalla citata *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, si evidenzia che i due aspetti complementari ma distinti del *principio di precauzione* e dell'*approccio prudenziale* riguardano, rispettivamente, i diversi momenti della gestione e della individuazione e valutazione del rischio.

⁹⁷ Cfr. European Commission, *European Governance: a White Paper*, COM (2001) 428 final, p. 5, secondo la quale: "There is a perceived inability of the Union to act effectively where a clear case exists, for instance, unemployment, food safety scares, crime, the conflicts on the EU's borders and its role in the world. Where the Union does act effectively, it rarely gets proper credit for its actions."

Per invertire tale tendenza è stata evidenziata la necessità di una nuova *governance*⁹⁸ nonché di ampliare i meccanismi di formazione e definizione delle politiche amministrative, in modo da renderle maggiormente inclusive e controllabili, per realizzare così una più stretta connessione dell'Unione europea con i propri cittadini⁹⁹.

In quest'ottica rinnovata di *good governance*, in applicazione dei criteri di *proporzionalità* e *sussidiarietà*, la Commissione ha ritenuto inoltre opportuno specificare i criteri guida della propria amministrazione, così da renderla maggiormente efficace ed assicurare l'effettiva implementazione delle disposizioni europee a tutti i livelli di amministrazione, tanto locali e regionali, quanto sovranazionali.

La Commissione ha individuato a questo scopo i principi di *apertura*, di *partecipazione*, di *controllo*, di *effettività* e di *coerenza*¹⁰⁰.

People do not see that improvements in their rights and quality of life actually come from European rather than national decisions. But at the same time, they expect the Union to act as effectively and visibly as their national governments. By the same token, Member States do not communicate well about what the Union is doing and what they are doing in the Union. "Brussels" is too easily blamed by Member States for difficult decisions that they themselves have agreed or even requested. Finally, many people do not know the difference between the Institutions. They do not understand who takes the decisions that affect them and do not feel the Institutions act as an effective channel for their views and concerns."

⁹⁸ Termine con il quale, secondo il citato *White Paper* della Commissione, ci si riferisce a "*rules, processes and behaviour that affect the way in which powers are exercised at European level, particularly as regards openness, participation, accountability, effectiveness and coherence.*"

⁹⁹ European Commission, 2001, *European Governance: a White Paper*, p. 6.

¹⁰⁰ Cfr. European Commission, *European Governance: a White Paper*, cit., p. 8: "*- Openness: The Institutions should work in a more open manner. Together with the Member States, they should actively communicate about what the EU does and the decisions it takes. They should use language that is accessible and understandable for the general public. This is of particular importance in order to improve the confidence in complex institutions.*

- Participation: The quality, relevance and effectiveness of EU policies depend on ensuring wide participation throughout the policy chain – from conception to implementation. Improved participation is likely create more confidence in the end result and in the Institutions which deliver policies. Participation crucially depends on central governments following an inclusive approach when developing and implementing EU policies.

- Accountability: Roles in the legislative and executive processes need to be clearer. Each of the EU Institutions must explain and take responsibility for what it does in Europe. But there is also a need for greater clarity and responsibility from Member States and all those involved in developing and implementing EU policy at whatever level.

- Effectiveness: Policies must be effective and timely, delivering what is needed on the basis of clear objectives, an evaluation of future impact and, where available, of past experience. Effectiveness also depends on implementing EU policies in a proportionate manner and on taking decisions at the most appropriate level.

- Coherence Policies and action must be coherent and easily understood. The need for coherence in the Union is increasing: the range of tasks has grown; enlargement will increase diversity; challenges such as climate and demographic change cross the boundaries of the sectoral policies on which the

Essi trovano un loro collegamento diretto con quelli, specificamente individuati a tutela della salute, di *certificazione/asseverazione*, di *trasparenza*, di *indipendenza* e di *precauzione*¹⁰¹.

Quest'ultimo, in particolare nell'azione e nelle valutazioni di *governance* del rischio, ricopre un ruolo guida essenziale¹⁰² grazie alla sua utilità ad affrontare “*il dilemma di equilibrare la libertà e i diritti degli individui, delle industrie e delle organizzazioni con l'esigenza di ridurre i rischi di effetti negativi per l'ambiente e per la salute degli esseri umani...*”¹⁰³.

Union has been built; regional and local authorities are increasingly involved in EU policies. Coherence requires political leadership and a strong responsibility on the part of the Institutions to ensure a consistent approach within a complex system.”

In merito alla tematica dei principi generali dei procedimenti amministrativi europei si segnala, inoltre, l'analisi approfondita dal titolo “*The General Principles of EU Administrative Procedural Law*” svolta nel 2015 su iniziativa del Comitato per gli Affari Legali del Parlamento europeo e reperibile on line al sito web [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/519224/IPOL_IDA\(2015\)519224_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/519224/IPOL_IDA(2015)519224_EN.pdf); in letteratura B. G. MATTARELLA, *Procedimenti ed atti amministrativi*, in M. P. CHITI (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano 2013, p. 327 e ss. che richiama, tra gli altri, A. MASSERA, *I principi generali*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo*, in M. P. CHITI e G. GRECO, Parte generale, Milano, 2007, p. 285.

¹⁰¹ “*Assessment, transparency, precaution, independence*” cfr. A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, et al., *The european medicines agency: a public health european agency?*, in *Med. & Law*, 31, 2012, p. 26 ove viene richiamato il lavoro di D. TABUTEAU, *La sécurité sanitaire*, Parigi, 2002.

Questi principi, secondo gli Autori da ultimo citati, trovano non indifferenti problematiche di implementazione da parte dell'Amministrazione di controllo in considerazione della duplicità degli obbiettivi cui essa deve orientare la propria attività istituzionale.

Da un lato, infatti, essa deve contribuire per accrescere la competitività tra le imprese dell'industria farmaceutica tramite una migliore regolamentazione (Cfr. *Punto 1.2.* della European Commission, 2008, *Communication to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - Safe, Innovative and Accessible Medicines: a Renewed Vision for the Pharmaceutical Sector*, sopra citata), e, dall'altro, svolgere la propria funzione a garanzia della tutela della salute umana (cfr. A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, *op. cit.* p. 26 - 27).

A questo proposito, inoltre, gli Autori hanno evidenziato come, nell'esercizio delle proprie funzioni di *risk assessment* e di *risk communication*, l'EMA implementi con relativo successo soltanto i principi di *certificazione/asseverazione* e *trasparenza*, corrispondenti a quelli di *effettività*, *coerenza*, *apertura* e *partecipazione*, mentre altrettanto non sembra potersi dire con riferimento a quelli di *precauzione*, *indipendenza* e *controllo (accountability)*.

¹⁰² Sul principio di precauzione si richiamano, tra gli altri, P. CRAIG, *Eu Administrative Law*, Oxford, 2012, p. 641 e ss.; S. SPUNTARELLI, *op. cit.*; P. SAVONA, *Il principio di precauzione e il suo ruolo nel sindacato giurisdizionale sulle questioni scientifiche controverse*, in www.federalismi.it, 25, 2011; M. ANTONIOLI, *Precauzionalità, gestione del rischio e azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, fasc.1, 2007, p. 51; F. TRIMARCHI, *Principio di precauzione e “qualità” dell'azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2005, p. 1673; M. CHITI, *Il rischio sanitario e l'evoluzione dall'amministrazione dell'emergenza all'amministrazione precauzionale*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2006, p. 1; F. DE LEONARDIS, *op. cit.*, p. 413 e ss.; RODOTÀ S., TALLACCHINI M. (a cura di), *Ambito e fonti del Biodiritto, Parte IV - Diritto e scienza incerta*, in RODOTÀ S., ZATTI P., *Trattato di Biodiritto*, Milano, 2010, p. 467 e ss.; B. MARCHETTI, *Il principio di precauzione*, in M. A. SANDULLI (a cura di), *Codice dell'azione amministrativa*, Milano, 2011; *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*, Bruxelles, 2.2.2000 COM(2000) 1 final, citata.

¹⁰³ Così il *Sommario della Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*.

Il principio di precauzione, le cui prime elaborazioni teoriche devono ricondursi all'esperienza giuridica tedesca¹⁰⁴, è stato progressivamente riconosciuto nel contesto comunitario come un principio dell'azione amministrativa europea autonomo e generale di primo rilievo¹⁰⁵, in particolare per l'adozione delle decisioni di gestione del rischio (c.d. di *risk management*)¹⁰⁶, grazie, soprattutto, all'opera interpretativa della giurisprudenza del Tribunale europeo di prima istanza¹⁰⁷.

Sulla scorta di alcune disposizioni dei Trattati in materia ambientale¹⁰⁸, infatti, il Giudice di primo grado ha potuto argomentarne, anzitutto, l'applicabilità esplicita anche ad altri settori amministrativi¹⁰⁹.

Conseguentemente, in considerazione del fatto che l'obbiettivo della tutela ambientale è quello della protezione della salute umana¹¹⁰, il Tribunale ha potuto promuoverne l'applicazione, anche allo scopo di assicurare l'elevato livello di tutela prescritto dall'articolo 168 del TFUE da parte delle Amministrazioni europee nell'esercizio delle proprie competenze¹¹¹.

Secondo la lettura datane dal Giudice di primo grado nella successiva giurisprudenza, anzi, tale principio generale *impone* alle autorità competenti di adottare misure appropriate per prevenire specifici rischi potenziali alla salute, alla sicurezza ed all'ambiente¹¹².

Pur riconoscendo alle Amministrazioni interessate un certo margine di

¹⁰⁴ P. SAVONA, *op. cit.*, p. 3.

¹⁰⁵ *Solvay Pharmaceuticals BV v Council* T-392/02 [2003] ECR II-4555 punto 121 "Essendo le istituzioni comunitarie responsabili, in tutti i loro ambiti d'azione, della tutela della sanità pubblica, della sicurezza e dell'ambiente, il principio di precauzione può essere considerato come un principio autonomo che discende dalle disposizioni del Trattato"

¹⁰⁶ Nella comprensione del principio in esame è fondamentale la distinzione tra i concetti di *pericolo* e *rischio* riconducibile a N. LUHMANN, *Soziologie des Risikos*, Berlin 1991, trad. it. *Sociologia del rischio*, Milano 1996 p. 32 p. 3 per il quale "Ci sono allora due possibilità: o l'eventuale danno viene visto come conseguenza della decisione, cioè viene attribuito ad essa, e parliamo allora di rischio, per la precisione di rischio della decisione; oppure si pensa che l'eventuale danno sia dovuto a fattori esterni e viene quindi attribuito all'ambiente: parliamo allora di pericolo" così riportato in P. SAVONA, *op. cit.*, p. 2.

¹⁰⁷ In particolare con le sentenze *Pfizer Animal Health SA v Council* T-13/99 [2002] ECR II-3305 ed *Artegodan GmbH v Commission* T-74, 76, 83 - 85, 132, 137, 141/00, [2002] ECR II-4945.

¹⁰⁸ In particolare gli artt. 191 e 11, relativi al settore ambientale, ed anche poi gli artt. 12 e 169 così come l'articolo 168 del Trattato sul funzionamento dell'UE, riguardanti la tutela dei consumatori e la sanità pubblica.

¹⁰⁹ Cfr. nello specifico *Pfizer Animal Health SA v Council*, cit., punto 114 e *Artegodan GmbH v Commission*, cit, punto 183.

¹¹⁰ *Artegodan GmbH v Commission*, cit, punto 183.

¹¹¹ Per un riferimento analitico di tale elaborazione si rinvia a P. CRAIG, *op. cit.*, p. 642 e ss. e alla giurisprudenza indicata.

¹¹² *Solvay Pharmaceuticals BV v Council*, cit., punto 121.

discrezionalità nell'applicazione del principio in esame¹¹³, senza legittimarne, tuttavia, una applicazione disfunzionale rispetto allo scopo di tutela cui è preposto¹¹⁴, la Corte di Giustizia UE ha avuto modo di specificare che una sua corretta applicazione presuppone necessariamente l'individuazione degli effetti potenziali negativi, dell'intervento o del mancato intervento amministrativo, fondata sui dati scientifici più affidabili e sui i più recenti risultati della ricerca internazionale¹¹⁵.

Occorre a questo proposito, allora, evidenziare la diversità dei connotati che assume il principio di precauzione nei diversi contesti, istruttori-scientifici e decisionali, in cui viene a trovare applicazione.

Come illustra la stessa Commissione europea, mentre il principio di precauzione costituisce un canone per le decisioni circa la gestione del rischio, applicabile, quindi, allorché sussistano *ragionevoli motivi di temere effetti nocivi* per la salute degli esseri umani, l'*approccio prudentiale* appartiene, invece, all'ambito epistemologico dell'indagine scientifica sul rischio, ossia all'ambito istruttorio attinente la formulazione delle congetture circa la sussistenza dei *ragionevoli motivi di temere effetti nocivi*¹¹⁶.

Pertanto, il presupposto indefettibile per l'applicazione del principio di precauzione, (quindi della possibilità di adottare le misure di tutela conseguenti) è quello dell'identificazione scientifica degli effetti negativi *potenziali* sui beni protetti¹¹⁷.

¹¹³ *Artegoda GmbH v Commission*, cit, punto 186.

¹¹⁴ P. CRAIG, *op. cit.*, p. 645 che a proposito richiama la sentenza *Solvay Pharmaceuticals BV v Council*, cit., punto 122.

¹¹⁵ Tra le varie *Gowan Comércio Internacional e Serviços v Ministero della Salute* C-77/09 [2010] ECR I-13533 punti 73 e ss. per la quale: "Un'applicazione corretta del principio di precauzione presuppone, in primo luogo, l'individuazione delle conseguenze potenzialmente negative per la salute derivanti dall'uso della sostanza in questione che viene proposto e, in secondo luogo, una valutazione complessiva del rischio per la salute basata sui dati scientifici disponibili più affidabili e sui risultati più recenti della ricerca internazionale"

¹¹⁶ Cfr. la *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* - al Punto 3 del Sommario per il quale: "Il principio di precauzione, utilizzato essenzialmente dai responsabili per quanto riguarda la gestione del rischio, non deve essere confuso con l'elemento di prudenza cui gli scienziati ricorrono nel valutare i dati scientifici. L'attuazione di una strategia basata sul principio di precauzione dovrebbe iniziare con una valutazione scientifica quanto più completa possibile, identificando in ciascuna fase il grado di incertezza scientifica."

¹¹⁷ Perché si possa ricorrere all'applicazione del principio di precauzione bisogna che gli effetti *potenzialmente* negativi sul bene salute umana - pubblica od individuale - ricavati dalla valutazione scientifica presupposta siano incompatibili con l'esigenza, di cui all'art. 168 TFUE citato, di garantire un elevato livello di protezione per la salute umana.

In altre parole è necessario che il rischio sia ritenuto sufficientemente elevato per non accettare di farlo sostenere alla società (*Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione al Punto 6.3.5. - L'esame dell'evoluzione scientifica*).

Infatti, si è giustificati a parlare di *rischio* in quanto sussista *non-conoscenza* (c.d. *incertitude*)¹¹⁸ sui diversi profili del *rischio* relativi agli *agenti* (le sostanze che possono avere effetti negativi), alle *cause* (il nesso causale tra effetti nocivi e agenti), alla consistenza del *pericolo* di *effetti* nocivi (qualità - quantità - natura - tipo), alla valutazione della *probabilità* dell'esposizione all'agente dei beni protetti¹¹⁹.

Tale riscontro, tuttavia, deve essere ricavato da una *valutazione scientifica del*

¹¹⁸ Per i diversi livelli della c.d. 'incertitude' [i) rischio, di ii) incertezza e di iii) ignoranza] cfr. il Rapporto ESTO - *European Science and Technology Observatory, On Science and Precaution In the Management of Technological Risk*, Vol. I, 1999, preparato su incarico della Commissione Europea - JRC Institute Prospective Technological Studies Seville, ed espressamente richiamato al Punto 5.1.3 - *Incetezza scientifica della Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* sopracitata, p. 16 e ss. secondo il quale: "The problems of multidimensionality and incommensurability discussed so far reside with the 'magnitude' component of risk. It is with the concept of 'probability', on the other hand, that we invoke the problems of uncertainty and ignorance. These themes are discussed in some detail in the Field Studies by Salo and Stirling.

In economics and decision analysis, the well-established formal definition of risk is that it is a condition under which it is possible both to define a comprehensive set of all possible outcomes and to resolve a discrete set of probabilities (or a density function) across this array of outcomes. This is the domain under which the various probabilistic techniques of risk assessment are applicable, permitting (in theory) the full characterisation and ordering of the different options under appraisal. ...

The strict sense of the term uncertainty, by contrast, applies to a condition under which there is confidence in the completeness of the defined set of outcomes, but where there is acknowledged to exist no valid theoretical or empirical basis for the assigning of probabilities to these outcomes. Here, the analytical armoury is less well-developed, with the various sorts of scenario analysis being the best that can usually be managed. Whilst the different options under appraisal may still be broadly characterised, they cannot be ranked even in relative terms without some knowledge of the relative likelihoods of the different outcomes.

Finally, there is the condition of ignorance. This applies in circumstances where there not only exists no basis for the assigning of probabilities (as under uncertainty), but where the definition of a complete set of outcomes is also problematic. In short, it is an acknowledgement of the possibility of surprises. Here, it is not only impossible to rank the options but even their full characterisation is difficult. Under a state of ignorance (in this strict sense), it is always possible that there are effects (outcomes) which have been entirely excluded from consideration."

¹¹⁹ Secondo la Comunicazione della Commissione, infatti, il rischio potenziale sussiste ancorché non possa essere interamente dimostrato o quantificata la sua portata o determinati i suoi effetti a causa dell'insufficienza o dell'inconcludenza dei dati scientifici. Conferma ulteriormente tale assunto il fatto che le misure precauzionali sono giustificate nella loro consistenza e permanenza in quanto e fin tanto che sia giustificato parlare di *potenzialità* (rischio), e non di certezza, degli effetti negativi che esse sono preposte a scongiurare. Cfr. a proposito la *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione al Punto 6.3.5. - L'esame dell'evoluzione scientifica*: "Le misure debbono essere mantenute finché i dati scientifici rimangono insufficienti, imprecisi o non conclusenti e finché il rischio sia ritenuto sufficientemente elevato per non accettare di farlo sostenere alla società. Come conseguenza dei nuovi dati scientifici, è possibile che le misure debbano essere modificate o eliminate prima di un termine preciso. Tutto ciò non è tuttavia collegato ad un mero fattore temporale, ma all'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

D'altro canto, devono essere proseguite le analisi scientifiche per procedere ad una valutazione scientifica più avanzata o più completa. In questo contesto è importante anche che le misure siano sottoposte ad un controllo (monitoring) scientifico regolare, che consenta di valutare ulteriormente tali misure alla luce delle nuove informazioni scientifiche." Cfr. anche Allegato III della *Comunicazione*.

*rischio*¹²⁰, effettuata secondo il menzionato *approccio prudentiale* (e quindi *con una valutazione scientifica quanto più completa possibile*), in forza della quale le misure protettive appaiano *necessarie* sulla base di un *ragionamento rigorosamente logico*¹²¹.

Le misure di gestione del rischio fondate sul principio di precauzione, oltre ad essere necessitate, razionali e non arbitrarie, in quanto fondate sulla valutazione scientifica presupposta, devono rispettare i principi generali di *proporzionalità, non discriminazione, coerenza, esame dei vantaggi e degli oneri derivanti dall'azione o dalla mancanza di azione, esame dell'evoluzione scientifica*¹²².

Pare fondato affermare che, in forza del rapporto di *necessità e proporzionalità* tra rischio e misure di gestione, maggiore è l'ambito di *non-conoscenza* in ordine ai profili di rischio indicati, maggiore risulta il margine operativo *legittimo* per l'adozione dei provvedimenti necessari che assicurino il livello di tutela richiesto dal Trattato.

Per quanto attiene lo specifico ambito di controllo autorizzativo sui medicinali, sono stati individuati almeno tre tipologie di rischi in relazione al tipo e all'estensione di *non-conoscenza* presupposta: il rischio *evitabile*, quello *residuale* e quello di *sviluppo*¹²³.

La prima tipologia (*controindicazioni*) implica un grado di *non-conoscenza* minima ed attiene la probabilità di effetti nocivi eliminabile con la predisposizione di specifiche contromisure (ad esempio tramite avvertenze ai consumatori).

La seconda (*effetti collaterali*), invece, riguarda la probabilità di effetti nocivi per la salute umana che non può essere eliminata totalmente, nemmeno con la predisposizione di contromisure, e che, tuttavia, può considerarsi accettabile se paragonata ai benefici associabili all'intervento farmaceutico.

¹²⁰ La quale, secondo l'Allegato III alla *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* è suddivisa in quattro elementi: *l'identificazione del pericolo, la caratterizzazione del pericolo, la valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione del rischio*.

¹²¹ Punto 5.1 - *I fattori che attivano il ricorso al principio di precauzione* - della *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* riportato nell'introduzione del presente capitolo.

¹²² Per una descrizione analitica di tali criteri cfr. il Punto 6.3 - *I principi generali di applicazione* - e ss. della *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*.

¹²³ La descrizione dei diversi tipi di rischi in quest'ambito regolamentare è ricavata da B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain: a philosophical enquiry into probabilistic reasoning and risk aversion*, in *Health, Risk & Society*, 2 (15), 2013, p. 127.

L'accettabilità di questo rischio, peraltro, dipende anche dal fatto che non esistano alternative terapeutiche di efficacia equivalente e meno rischiose.

In quest'ipotesi, in particolare, il rischio scaturisce dall'incertezza nel bilanciare la potenzialità di effetti nocivi con la potenzialità di effetti terapeutici positivi.

A questo proposito è fondamentale richiamare il dettato dell'art. 1, n. 28 e 28 bis della Direttiva 2001/83/CE secondo i quali la valutazione rischi/benefici riconducibili al medicinale consiste in *una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ad ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica*¹²⁴.

Tale valutazione, quindi, presuppone, anzitutto, la determinazione documentata dell'efficacia riferibile al medicinale, che viene generalmente espressa in termini di

¹²⁴ Da tale delimitazione dell'ambito oggetto di valutazione nel rapporto rischio/beneficio, peraltro, si comprende come la dimensione ambientale degli impatti del farmaco non contenente OGM - Organismi geneticamente modificati - venga considerata, ai fini di *governance*, scissa da quella propriamente umana. Invece, sull'argomento del delicato equilibrio di tali dimensioni nell'ecosistema si indicano, tra i molti, E. CHIVIAN, et al., *Sustaining life: How human health depends on biodiversity*, Oxford, 2008; E. CHIVIAN, *Biodiversity: Its importance to Human Health*, Center for Health and the Global Environment, Harvard Medical School, Cambridge, 2002; E. CHIVIAN, *Environment and health. Species loss and ecosystem disruption — the implications for human health*, in *JAMC*, 2001, 164, 1, p. 66 - 69; C. J. R. ALHO, *The importance of biodiversity to human health: an ecological perspective*, in *Estudos Avançados*, 2012, 26, p. 151 - 166.

- Sull'esclusione di rilievo determinante della valutazione di impatto ambientale del prodotto farmaceutico, non contenente o costituito da OGM - Organismi geneticamente modificati, ai fini del rilascio dell'autorizzazione al commercio cfr. in particolare il punto 2 delle *Guideline On The Environmental Risk Assessment Of Medicinal Products For Human Use* emesse dalla *Committee For Medicinal Products For Human Use* (CHMP), in data 1 giugno 2006, ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00, secondo il quale : *“In accordance with Article 8(3) of Directive 2001/83/EC, as amended, the evaluation of the potential environmental risks posed by medicinal products should be submitted, their environmental impact should be assessed and, on a case-by-case basis, specific arrangements to limit the impact should be considered. In any event this impact should not constitute a criterion for refusal of a marketing authorisation.”*

- Sugli impatti gravi e di lungo periodo degli interferenti endocrini, contenuti ad esempio in farmaci anticoncezionali, sulle biodiversità acquatiche si indicano in particolare nella ormai estesa letteratura scientifica sull'argomento: J. ASHBY, *Endocrine disruption occurring at doses lower than those predicted by classical chemical toxicity evaluations: The case of bisphenol A*, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 75, 2003, p. 2167 - 2179; J. HUA, et al., *The progestin levonorgestrel affects sex differentiation in zebrafish at environmentally relevant concentrations*, in *Aquatic Toxicology*, 166, 2015, p. 1 - 9; Y. Q. LIANG, et al., *Long-term exposure to environmentally relevant concentrations of progesterone and norgestrel affects sex differentiation in zebrafish (Danio rerio)*, in *Aquat. Toxicol.*, 160, 2015, p. 172 - 179; B. MARTIN, et al., *Role of metabolism in the endocrine-disrupting effects of chemicals in aquatic and terrestrial systems*, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 75, 2003, p. 1917 - 1932; M. SÄFHOLM, et al., *Risks of hormonally active pharmaceuticals to amphibians: a growing concern regarding progestagens*, in *Phil. Trans. R. Soc. B*, 369, 2014; M. S. SOUZA, et al., *Low concentrations, potential ecological consequences: Synthetic estrogens alter life-history and demographic structures of aquatic invertebrates*, in *Environmental Pollution*, 178, 2013, p. 237 e 243; C. J. VÖRÖSMARTY, et al., *Global threats to human water security and river biodiversity*, in *Nature*, Vol. 467 2010; M. ÅGERSTRAND, et al., *Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals*, in *Environ. Sci. Technol.* 49, 2015, p. 5336 - 5345.

probabilità, e ne comporta il conseguente confronto con la *probabilità di effetti dannosi per la salute* riconducibili a tutti e tre i profili dell'analisi autorizzativa della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del farmaco.

Sia nella prima che nella seconda tipologia di rischio, la probabilità di effetti dannosi per la salute viene ricavata dalla elaborazione dei dati statistici sperimentali, per cui è possibile sia correlare gli effetti nocivi rilevati al farmaco testato, che individuare i tratti caratteristici del rischio così identificato.

Tali operazioni conoscitive, invece, non possono essere effettuate per la terza tipologia di rischio, c.d. di *sviluppo*, la quale attiene invece la probabilità di effetti nocivi, appunto, sconosciuta al momento dell'emissione di AIC, perché non rilevata nelle prove sperimentali, ma che viene registrata dopo l'immissione in commercio del medicinale.

Di tale tipo di rischio si ignora, in particolare, sia il nesso di causalità con il medicinale approvato, sia la consistenza del pericolo degli effetti nocivi¹²⁵.

4. Profili problematici circa l'individuazione scientifica del rischio collegato ai prodotti medicinali.

Da quanto esposto appare chiaro che, anche in quest'ambito disciplinare, l'elemento comune a tutte le tipologie di rischio indicate è dato dalla *non-conoscenza* relativa alla valutazione presupposta, ancorché di maggiore o minore intensità.

Sembra più corretto affermare, anzi, che l'estensione della *non-conoscenza* di cui consiste il *rischio* sia dipendente anche, e per quanto qui d'interesse, soprattutto, dalle specifiche caratteristiche del metodo conoscitivo prescelto per la rilevazione, l'elaborazione, la presentazione e l'interpretazione dei dati circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale da autorizzare¹²⁶.

In altre parole, la *non-conoscenza* relativa ai profili della qualità, della sicurezza e

¹²⁵ B. OSIMANI, *op. cit.*, p. 128 e ss.

¹²⁶ Circostanza, peraltro, confermata dalla medesima *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* che al Punto 5.1.3. - *Incertezza scientifica* riconosce che: "L'incertezza scientifica deriva di solito da cinque caratteristiche del metodo scientifico: le variabili prescelte, le misurazioni effettuate, i campioni individuati, i modelli utilizzati e le relazioni causali impiegate. L'incertezza scientifica può derivare inoltre da controversie sui dati esistenti o dalla mancanza di dati. L'incertezza può riguardare elementi qualitativi o quantitativi dell'analisi" e ancora "Vi sono tuttavia situazioni in cui i dati scientifici sono ampiamente insufficienti per poter concretamente applicare tali elementi di prudenza, nei quali la mancanza di modellizzazione dei parametri non consente alcuna estrapolazione e in cui i rapporti causa/effetto sono ipotizzati ma non dimostrati. In queste situazioni i responsabili politici sono posti dinanzi al dilemma di agire o di non agire."

dell'efficacia del farmaco traduce potenziali effetti nocivi per la salute umana¹²⁷.

Più in particolare, ad esempio, è stato evidenziato che l'accertamento del nesso causale¹²⁸ tra il medicinale e gli effetti patologici che esso produce può essere viziato da svariati fattori metodologici¹²⁹.

Tra questi, il fatto che le sperimentazioni cliniche, in genere, vengano effettuate coinvolgendo soltanto gruppi ridotti di persone il che, oltre a non tenere in considerazione altre tipologie di pazienti possibili, consente di rilevare solamente le controindicazioni più comuni¹³⁰.

Altri profili di criticità, invece, sono stati ricollegati allo stesso modello ipotetico-deduttivo delle indagini cliniche, ove il dato statistico viene rilevato ed interpretato per il controllo, di corroborazione e falsificazione, delle ipotesi sperimentali¹³¹.

¹²⁷ Ciò a maggior ragione ove si consideri che l'AIC viene emessa sulla base del bilanciamento tra le complessive potenzialità benefiche ed i rischi individuati nella sperimentazione, per cui il rischio viene fatto accettare alla società proprio in ragione di tali effetti positivi, come rilevati ed identificati nella sperimentazione.

In altre parole, il rischio considerato per il rilascio dell'AIC viene a costituire una sorta di *prezzo* per gli effetti positivi ricollegati al medicinale.

Non è indifferente, pertanto, come tale *rischio-prezzo* e tali *effetti* vengano individuati e valutati in rapporto reciproco (cfr. Considerando 7 della Direttiva 2001/83/CE per il quale: “*I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo ...*) ai fini dell'AIC; e ciò a prescindere dal fatto che siano suscettibili di essere revisionati in farmacovigilanza.

¹²⁸ Le ipotesi relative ai nessi causali, la cui formulazione nelle scienze mediche riveste primaria importanza ai fini preventivi, diagnostici e terapeutici, risultano spesso da metodi di *induzione eliminativa* riconducibili a quelli definiti da J. Stuart Mill (1806 - 1873). Per una sintesi di alcune di tali metodologie cfr. R. FESTA, V. CRUPI, P. GIARETTA, *Forme di ragionamento e valutazione delle ipotesi nelle scienze mediche*, in A. PAGNINI (a cura di), *Filosofia della medicina*, Roma 2010, p. 119 e ss. in particolare p. 132 e ss.; I. M. COPI, C. COHEN, *Introduzione alla logica*, Bologna, 1999, p. 493 e ss.

¹²⁹ B. OSIMANI, *Pharmaceutical risk communication: sources of uncertainty and legal tool of uncertainty management*, in *Health risk and society*, 12 (5), 2010, p. 453-469 richiamato in B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain*, cit., p. 127 e ss.

¹³⁰ B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain*, cit., p. 128.

¹³¹ B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain*, cit., p. 136.

- Le metodologie d'indagine nelle scienze naturali sono strutturate essenzialmente allo scopo di fornire, secondo ipotesi qualitative o quantitative (come, ad esempio, nel caso delle ipotesi statistiche relative alla correlazione tra la somministrazione di un medicinale e le sue possibili conseguenze epidemiologiche cfr. R. FESTA, V. CRUPI, P. GIARETTA, *op. cit.*, p. 141 che richiamano a proposito la teoria della probabilità nella prospettiva bayesiana illustrata in C. HOWSON, P. URBACH, *Scientific Reasoning: The Bayesian Approach*, La Salle, 1993), una *esplicazione soddisfacente* dei fenomeni del mondo, la loro comprensione e la formulazione di previsioni attorno ad essi (l'illustrazione dei tre modelli che segue è tratta in particolare da S. AMSTERDAMSKI, *Spiegazione*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. XIII, Torino, 1981, ma cfr. anche A. PASQUINELLI, *Nuovi principi di epistemologia*, Milano, 1967, p. 69 e ss.).

L'interpretazione ed esplicazione dei fenomeni secondo ipotesi scientifiche può essere di tipo i) *deduttivo-nomologico*, ii) *deduttivo-statistico* ovvero iii) *induttivo-statistico*.

i) Secondo il primo modello esplicativo di tipo deduttivo-nomologico la *spiegazione causale* di un evento consiste nel “*dedurre una asserzione che lo descrive utilizzando come premesse della*

deduzione una o più leggi universali assieme ad alcune asserzioni specifiche che costituiscono le condizioni iniziali” e, quindi, le premesse maggiore e minore dell’inferenza deduttiva (traduzione da K. R. POPPER, *The Logic of Scientific Discovery*, Londra - New York, 1992, p. 38).

Primaria caratteristica di tale modello conoscitivo è che l’*explanandum*, che si riferisce ad una regolarità fenomenica, è implicato logicamente nell’*explanans* il quale contiene una asserzione generale considerata legge.

ii) Anche il secondo modello esplicativo deduttivo-statistico è di tipo nomologico, nel senso che anch’esso è volto a fornire la spiegazione delle regolarità statistiche riferendosi a leggi statistiche o a principi teorici. Anche in questo caso l’*explanans*, o premessa maggiore dell’inferenza deduttiva, implica l’*explanandum* in modo tale da rendere cogenti le conclusioni.

iii) Mentre le *regolarità statistiche* possono essere spiegate deduttivamente sulla base delle leggi statistiche, non è possibile fare altrettanto con i *singoli eventi*.

Per il terzo modello esplicativo induttivo-statistico l’*explanandum* non è logicamente implicato nell’*explanans* (legge statistica e asserzione delle condizioni iniziali).

Con tale metodo esplicativo si illustra perché il singolo evento *poteva* accadere, ma non perché *doveva* accadere.

L’*explanans* spiega l’*explanandum* solo per un certo *grado* ma non lo sostanzia necessariamente, come avviene invece nei primi due tipi di spiegazione.

Nell’esplicazione induttivo-statistica il concetto di *probabilità* rileva secondo due diversi aspetti: *i*) da un lato esso si riferisce alle regolarità empiriche delle *frequenze relative* dell’occorrenza di eventi appartenenti a classi diverse (c.d. *aspetto quantitativo*); *ii*) dall’altro, esso sostanzia *induttivamente* il rapporto logico tra i due elementi inferenziali dell’*explanandum* e dell’*explanans* (c.d. *aspetto qualitativo*).

Quest’ultimo rapporto logico, appunto di *probabilità logica* o di *conferma induttiva*, è diverso dalla probabilità intesa secondo la prima accezione, ossia come *frequenza relativa*, (cfr. sulla distinzione tra *probabilità logica* e *statistica*, ad esempio, C. G. HEMPEL, *Filosofia delle scienze naturali*, Bologna, 1968, p. 92 e ss) e viene ad assumere i plurimi sensi esplicativi e predittivi configurabili secondo le differenti concezioni elaborate dai teorici.

In tale quadro, l’incertezza implicita nelle asserzioni probabilistico/statistiche presupposte può conferire un apporto esplicativo del fenomeno soltanto secondo un *grado*, più o meno elevato, di *α*) *conferma* (quando la probabilità viene trattata come un *concetto puramente logico*, ossia pertinente esclusivamente la relazione tra asserzioni), di *β*) *credenza razionale* (quando la probabilità viene intesa come riguardante l’atteggiamento interiore del soggetto nei confronti dell’asserzione, ossia il grado di *credenza razionale* che il soggetto attribuisce all’asserzione), di *γ*) *verosimiglianza* (quando la probabilità viene considerata come un rapporto tra una asserzione statistica e l’oggetto di essa come sussistente nella realtà fenomenica, per cui può essere concepita come grado di veridicità dell’asserzione) ovvero di *δ*) *propensione* (allorché la probabilità degli eventi venga considerata, piuttosto, come un’attitudine di certe situazioni concrete del mondo fisico a produrre frequenze relative stabili) secondo le diverse concezioni che si abbiano del c.d. *aspetto qualitativo* della *probabilità* (cfr. per una sintesi sulle diverse interpretazioni esistenti del concetto di *probabilità* S. AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. II, Torino, 1977).

α) - Un tentativo speculativo (R. CARNAP, *Logical Foundations of Probability*, Chicago, 1950, p. 19 e ss.) di fornire dei criteri di *conferma* o rigetto della *probabilità logica* delle ipotesi, ossia *analitica* cioè scissa dalla realtà empirica, è stato avanzato tramite uno sviluppo del concetto di tipo *quantitativo*.

Secondo questa concezione, in particolare, il *grado quantitativo di conferma* ‘*c*’ può essere ottenuto con la seguente formula ‘ $c(h, e)=q$ ’, ove ‘*h*’ rappresenta l’ipotesi, ‘*e*’ consiste in un insieme di asserzioni su dati empirici in riferimento ad ‘*h*’, ed infine ‘*q*’ consiste in un numero reale (la quantità appunto) compresa nell’intervallo 0-1 (R. CARNAP, *op. cit.*, p. 23).

In altre parole, il grado di conferma puramente logico *c* dell’ipotesi *h*, in rapporto ad *e*, aumenta il suo quantitativo *q* con l’aumentare delle asserzioni conformi *e*, riguardanti dati empirici di conferma, relative ad *h*.

Secondo tale interpretazione della *probabilità* le asserzioni probabilistiche, ancorché consistano in enunciati empirici, non vengono utilizzate come fondamento per la formulazione di previsioni statistiche dei rispettivi eventi reali.

A tali considerazioni deve aggiungersi, peraltro, che l’*aumento marginale di conferma* di un’ipotesi diminuisce progressivamente con l’aumento del numero complessivo di conferme del medesimo

genere mentre, invece, è destinato ad aumentare nel caso in cui le conferme appartengano a *tipi* diversi, ossia relative a nuovi *ambiti di applicazione* (C. G. HEMPEL, *op. cit.*, p. 58).

Il grado di conferma, infatti, dipende in gran parte anche dalla varietà dei *tipi* di conferme empiriche che si possono presentare a supporto dell'ipotesi sperimentale. Invero l'incisività della conferma dell'ipotesi, e quindi il suo rilievo, aumenta in modo proporzionale all'aumentare ed al variare, sia di genere che di numero, delle occasioni di controllo che abbiano l'attitudine di refutare l'ipotesi, in relazione alle altre ipotesi secondarie o alle assunzioni accessorie (cfr. C. G. HEMPEL, *op. cit.*, p. 58) [cfr. anche le ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles For Clinical Trials E9 (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>), in data 5 febbraio 1998, implementata anche in area UE (adottata dalla CPMP - Committee for Proprietary Medicinal Products - nel marzo 1998 - CPMP/ICH/363/96) per le quali in relazione al concetto di robustezza dei dati sperimentali al Punto 1.2 *Scope and direction* "Robustness implies that the treatment effect and primary conclusions of the trial are not substantially affected when analyses are carried out based on alternative assumptions or analytic approaches."]

Si indica come introduzione alla prospettiva descritta anche R. CARNAP, *Philosophical Foundations of Physics. An Introduction to the Philosophy of Science*, New York - Londra, 1966, p. 19 e ss.

β) - Una differente interpretazione della probabilità concepisce l'aspetto qualitativo dell'esplicazione induttivo-statistica come il grado di *credenza razionale* riposto nelle asserzioni probabilistiche.

Secondo tale posizione la probabilità è intesa non come un concetto logico quanto, piuttosto, come un concetto psicologico relativo allo stato della conoscenza soggettiva.

"La probabilità soggettiva di un evento *E* per il soggetto *O* è un qualche numero reale *p*; quando il soggetto *O* ha la possibilità di scegliere la posta *x*, su cui accetterebbe una scommessa riguardante l'accadere di *E*, porrà $x=p$. Così il concetto soggettivo (il concetto, cioè, che riguarda lo stato della nostra conoscenza) può essere definito in modo intersoggettivo, e il grado di credenza può essere valutato intersoggettivamente, pur rimanendo un concetto psicologico." - S. AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 676.

Questa concezione della probabilità, sottesa peraltro in parte anche alla prospettiva statistica bayesiana (cfr. C. HOWSON, P. URBACH, *op. cit.*, capitoli n. 8 e 9, per le critiche di soggettivismo rivolte anche alle stesse metodiche statistiche frequentiste), non offre uno "standard oggettivo per valutare quale grado di credenza sia più razionale" né "alcuna giustificazione oggettiva per la scelta delle classificariferimento" per le rilevazioni statistiche. Infatti tale teoria "asserisce che ogni volta che si fa uso del concetto di probabilità, ciò avviene, appunto, in questo senso soggettivo, e che non ci sono altri modi per interpretarlo" - AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 677 e 678.

γ) - La teoria che intende la probabilità come grado di *verosimiglianza* degli enunciati rispetto alla *probabilità oggettiva* dell'evento, invece, si fonda su due distinte assunzioni: anzitutto che è legittimo i) uguagliare la probabilità dell'accadere oggettivo dell'evento rispetto alla probabilità dell'enunciato che vi ci si riferisce e poi che è altrettanto legittimo ii) uguagliare la probabilità dell'evento singolo con la frequenza relativa - AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 679.

Per quanto riguarda il primo assunto, è stato rilevato che "trattare il grado di conferma come il grado di *verosimiglianza* dell'ipotesi, significa usare il termine 'verità' non nella sua accezione semantica, ma come un concetto sintattico. La verità di un'ipotesi viene valutata non già rispetto alla realtà, ma rispetto ad altre asserzioni. Ciò significa che s'intende la verità come coerenza tra asserzioni, e non come la corrispondenza delle asserzioni con la realtà" - AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 679.

Inoltre, per quanto riguarda il secondo dei presupposti "si dovrebbe dire che l'interpretazione della probabilità in termini di frequenza ... non permette di parlare della probabilità di un evento singolo, ma soltanto della probabilità di una certa specie di eventi rispetto ad una classe-riferimento" - AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 679.

δ) - Un'ulteriore teoria circa l'aspetto qualitativo dell'esplicazione induttivo-statistica è quella secondo la quale il concetto di probabilità esprime, più che relazioni tra classi di eventi, *proprietà disposizionali* di determinate situazioni fisiche a 'generare' determinati tipi di eventi in conformità a stabili frequenze relative, per cui queste ultime vengono viste come la "manifestazione quantitativa di tale disposizione" (cfr. ancora per una sintesi AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 684 e K. R. POPPER, *The Propensity interpretation of probability*, in *The British Journal for the Philosophy of Science*, Vol. 10, n. 37, 1959, p. 25 - 42, in particolare p. 31).

Secondo tale meccanismo, attuato tradizionalmente in conformità ad un approccio statistico frequentista promosso dal movimento dell'EBM (*Evidence based medicine*)¹³², l'ipotesi di efficacia del medicinale sperimentale, in confronto con il farmaco alternativo od il placebo, deve 'corroborarsi' o 'falsificarsi' con il completamento del test, il quale è strutturato in modo rigoroso *esclusivamente* per reperire i dati statistici pertinenti, a supporto o a confutazione dell'ipotesi sperimentale e secondo criteri rigidamente predeterminati (ad esempio tramite il controllo e le pratiche di randomizzazione), con la possibilità di ignorare informazioni rilevanti che non rientrino nel paradigma sperimentale¹³³.

Sotto un altro profilo, inoltre, il metodo ipotetico-deduttivo delle sperimentazioni cliniche si presta ad un intervento *selettivo*, in particolare, della *dimensione*, della *latitudine* e della *consistenza* dei fenomeni che, pur essendo rilevabili con la sperimentazione, vengono di fatto esclusi dall'ambito d'investigazione (c.d. *scelta del dominio di fenomeni da considerare*).

Tale opera di selezione, in particolare, si compie con la precisazione delle condizioni delle ipotesi di studio che, di conseguenza, informano il protocollo sperimentale e delimitano l'ambito di indagine empirica.

¹³² Cfr. G. GUYATT, et al., EBMWG, *Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*, in *JAMA*, 268 (17), 1992, p. 2420 e ss.; per una descrizione, anche tecnica, delle diverse concezioni statistiche frequentiste e bayesiane, con riferimento ai diversi concetti presupposti di *probabilità*, cfr. V. BARNETT, *Comparative Statistical Inference*, Chichester, 1999 e, per un approccio sintetico e critico, ancora AMSTERDAMSKI, *Caso/probabilità*, cit., p. 681 e D. TEIRA, *Frequentist versus Bayesian clinical trials*, in F. GIFFORD (a cura di), *Handbook of the philosophy of science. Philosophy of Medicine*, Vol. 16, 2011, p. 255 - 298.

¹³³ B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain*, cit., p. 136, secondo la quale: "Clinical trials are hypothesis-testing studies based on a Popperian hypothetico-deductive method of scientific enquiry. This approach is based on a two-stage process. The first stage is characterised by hypothesis generation and the second by hypothesis testing. Unfortunately, the sort of statistics grounded on this epistemology is unable to accommodate information that does not meet a series of strong assumptions and thus can make no use of it for causal inference. For causal inference to be valid, the observed result must be attributable to the investigated factor and only to it. The standard method of excluding extraneous factors confidently is to introduce controls (cases that constitute a group all ways similar to the treatment group except they have not been subject to the investigated factor) and (blind) randomisation in allocating cases between the experimental and control group. The use of a control group means that, at least prima facie, the difference in the outcomes can be attributed to the presence of the treatment. Through randomisation, all other potentially relevant factors should be homogeneously distributed in the two groups, so that the difference can be attributed only to the treatment. This is the gist of Fisher's method of hypothesis testing, indeed an enormous contribution to experimental methodology, which, however, sets a series of strict conditions not only for causal inference to be valid, but also for it to be at all meaningful. The consequence is that evidence which does not result from randomised controlled studies cannot be interpreted within this paradigm. This means that a lot of possibly relevant information gets simply ignored in this filtering process."

Il tipo e genere di dati che è *ragionevole* ricercare con la sperimentazione, infatti, non è determinato dall'*evento* che si vuole spiegare, quanto piuttosto dalle ipotesi e congetture con le quali lo scienziato tenta di *esplicarlo*¹³⁴.

I dati ricavabili dalla sperimentazione, allora, possono essere qualificati come *rilevanti* solo in relazione alle *ipotesi* che si sono formulate per spiegare il *fenomeno selezionato* del protocollo sperimentale, secondo i criteri predeterminati per la loro interpretazione¹³⁵.

Similmente, infatti, anche la raccolta, l'analisi, la classificazione e l'elaborazione dei dati empirici sono anch'esse operazioni strettamente correlate alle precipue finalità d'indagine¹³⁶.

Precisamente a questo proposito, è stata evidenziata in letteratura¹³⁷ la necessità di implementare metodologie diverse per l'individuazione dei nessi causali relativi ai benefici e agli effetti nocivi del medicinale sperimentale, che considerino anche altre evidenze rispetto a quelle rilevabili con i RCT (*randomized controlled trials*)¹³⁸.

In particolare, lo studio dei due profili in considerazione dovrebbe tenere in debito conto la diversità degli scopi scientifici dell'indagine.

Infatti, mentre l'accertamento dell'efficacia terapeutica del medicinale necessita di una epistemologia *forte*, come quella approntata dal modello ipotetico-deduttivo, che

¹³⁴ C. G. HEMPEL, *op. cit.*, 28. Sull'argomento delle modalità di formulazione delle ipotesi cfr. tuttavia anche K. F. SCHAFFNER, *Discovery and explanation in biology and medicine*, Chicago, 1993, p. 8 e ss.

¹³⁵ In senso critico, sulla inadeguatezza del controllo deduttivo delle ipotesi scientifiche tramite il criterio di c.d. *significatività statistica - p value* cfr. anche E. SHAHAR, *A Popperian perspective of the term 'evidence-based medicine'*, in *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 3 (2), 1997, p. 109 - 116 in particolare p. 112 e bibliografia ivi indicata.

¹³⁶ C. G. HEMPEL, *op. cit.*, p. 30

¹³⁷ B. OSIMANI, F. MIGNINI, *Causal Assessment of Pharmaceutical Treatments: Why Standards of Evidence Should not be the Same for Benefits and Harms?*, in *Drug safety*, 38, 2015, p. 1 - 11.

¹³⁸ Secondo tale posizione, la prospettiva statistica frequentista tradizionale, di cui risentono fortemente le linee guida di settore (cfr. D. TEIRA, *op. cit.*, in particolare a p. 257 e ss. e il Punto 5.2.5.1. relativo alle *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza* della Direttiva 2001/83/CE) e che viene in genere utilizzata per il controllo ipotetico-deduttivo delle ipotesi sull'*efficacia* del medicinale [per corroborare o falsificare *in toto* le ipotesi scientifiche tramite, ad esempio, il criterio decisionale della c.d. *significatività statistica - p value* (per cui cfr. di seguito)], si rivelerebbe non altrettanto utile negli accertamenti relativi ai profili di *sicurezza* del farmaco. Questi ultimi, infatti, necessiterebbero, piuttosto, di un approccio sperimentale di stampo induttivo bayesiano (cfr. W. TALBOTT, *Bayesian Epistemology*, in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Stanford, 2008), che attribuisca un grado di *credenza razionale* della *probabilità* delle ipotesi sulla sicurezza del medicinale sulla base di tutta l'evidenza disponibile (*evidence amalgamation*) ed offra, pertanto un quadro conoscitivo più ricco di quello ricavabile dalle rigide gerarchie evidenziarie rilevanti secondo i canoni della *evidence based medicine* cfr. B. OSIMANI, F. MIGNINI, *op. cit.*, p. 2 - 3 - 6 e letteratura ivi indicata; cfr. anche a proposito B. CLARKE, et al., *The evidence that evidence-based medicine omits*, in *Preventive Medicine*, 57, 2013, p. 745 - 747.

tenda ad assicurare, quindi, la maggiore corroborazione possibile alle ipotesi scientifiche che riguardano tale aspetto, altrettanto non pare potersi sostenere per l'indagine pertinente le dimensioni del *rischio* riconducibili al medicinale sperimentale.

Quest'ultima investigazione, che è finalizzata ad appurare la necessità delle misure precauzionali, giustificate anche soltanto dalla mera *probabilità* della sussistenza di effetti nocivi potenziali (*rischi*), ben può avvalersi, infatti, di metodologie che offrano argomenti non cogenti (secondo inferenze non deduttive c.d. *ampliative*) ma che, tuttavia, le consentano d'avere un più ampio panorama della questione scientifica da amministrare¹³⁹.

¹³⁹ Cfr. B. OSIMANI, *The precautionary principle in the pharmaceutical domain*, cit.; J. LANDES, B. OSIMANI, R. POELLINGER, *Epistemology of Causal Inference in Pharmacology - Towards a Framework for the Assessment of Harms*, in corso di pubblicazione sull'*European Journal for Philosophy of Science*; B. OSIMANI, F. MIGNINI, *Causal Assessment of Pharmaceutical Treatments*, cit., p. 1 - 11.

- Cfr. peraltro anche le definizioni, e i conseguenti obblighi ed effetti, anche ai fini risarcitori, del Regolamento 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE di cui:

- all'art. 2 n. 32, 33, 34 circa: «*evento avverso*»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento;

«*evento avverso grave*»: qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso;

«*reazione avversa grave e inattesa*»: una reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza”

- all'art. 41: “Se lo sperimentatore viene a conoscenza di un evento avverso grave avente un rapporto causale sospetto con il medicinale sperimentale, che si manifesta dopo la fine della sperimentazione clinica su un soggetto da lui trattato, comunica senza indebito ritardo l'evento avverso grave al promotore.”

- all'art. 42: “Il promotore di una sperimentazione clinica condotta in almeno uno Stato membro comunica tempestivamente per via elettronica alla banca dati di cui all'articolo 40, paragrafo 1, tutte le informazioni pertinenti relativamente alle seguenti sospette reazioni avverse gravi e inattese:

a) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese ai medicinali che si verificano nel corso di tale sperimentazione clinica, siano esse insorte in un sito di sperimentazione clinica nell'Unione o in un paese terzo;

b) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese correlate alla stessa sostanza attiva, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione, ai medicinali sperimentali usati nella sperimentazione clinica, che si verificano nell'ambito di una sperimentazione clinica condotta esclusivamente in un paese terzo, se tale sperimentazione clinica è promossa:

i) da tale promotore, oppure

ii) da un altro promotore che appartiene alla stessa società madre quale promotore della sperimentazione clinica o che partecipa allo sviluppo congiunto di un medicinale, sulla base di un accordo formale con il promotore della sperimentazione clinica. A tal fine, non si considera uno sviluppo congiunto la fornitura del medicinale sperimentale o di informazioni relative alla sicurezza a un futuro potenziale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; e

c) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese ai medicinali della sperimentazione verificatesi in

Tra queste, le metodologie conformi al modello induttivo bayesiano¹⁴⁰, in particolare, sostanziano positivamente la probabilità (*grado di credenza razionale*) delle ipotesi circa la sussistenza di profili di rischio e, così facendo, rispondono con maggiore incisività all'esigenza della loro *scoperta* e al contenimento dei potenziali effetti negativi conseguenti¹⁴¹.

uno dei soggetti della sperimentazione clinica, che sono individuate dal promotore o di cui quest'ultimo è venuto a conoscenza dopo la fine della sperimentazione."

ed Allegato III: "2.1. Eventi avversi e causalità"

2. *Gli errori di terapia farmacologica, le gravidanze e gli utilizzi al di fuori di quanto previsto dal protocollo, compreso il cattivo uso o l'abuso del medicinale, sono soggetti all'obbligo di segnalare le reazioni avverse.*

3. *Nel determinare se un evento avverso costituisce una reazione avversa, si tiene conto della ragionevole possibilità di stabilire un nesso di causalità tra l'evento e il medicinale sperimentale sulla base di un'analisi degli elementi di prova disponibili.*

4. *Se lo sperimentatore che effettua la comunicazione non fornisce informazioni sul nesso di causalità, il promotore lo consulta e lo invita a esprimere un parere in merito. Il promotore non deve sottostimare la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore. Se il promotore non concorda con la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore, nella relazione sono espressi sia il parere dello sperimentatore sia quello del promotore."*

- al Considerando 61: "Se, nel corso di una sperimentazione clinica, i danni causati al soggetto implicano la responsabilità civile o penale dello sperimentatore o del promotore, i presupposti di tale responsabilità in simili casi, anche per le questioni legate alla causalità e all'entità dei danni e delle sanzioni, dovrebbero rimanere disciplinati dal diritto nazionale."

¹⁴⁰ Secondo la teoria frequentista la probabilità è definita "come la frequenza relativa con cui gli elementi di una classe presentano una determinata proprietà" I. M. COPI, C. COHEN, *Introduzione alla logica*, Bologna, 1999, p. 574.

Secondo la teoria bayesiana, invece, "la probabilità è sempre un grado di credenza calcolabile che dipende dal grado di probabilità dalle prove disponibili. ... supponiamo si debba la stabilire la probabilità che Rossi abbia avvelenato il caffè alla luce di certe evidenze disponibili.

Il detective comincia assegnando un certo valore a priori alla probabilità di H (Rossi ha avvelenato il caffè) prima di esaminare le evidenze E1, E2, E3... En, dove E1 è, supporremo, il fatto che Rossi ha comprato una dose di veleno. Egli assegna anche un valore a priori a Pr(E1|H), cioè alla probabilità che Rossi abbia comprato il veleno dato che ha avvelenato il caffè (verosimiglianza). Se assegna anche un valore a Pr(E1), grazie al teorema di Bayes si trova Pr(H|E1). Dunque con questo metodo si passa dalla probabilità di H a quella aggiornata (updated) di H|E1. Chiamiamo Pr(H') questa probabilità revisionata. Si passa poi con lo stesso procedimento a calcolare Pr(H'|E2), ripetendo poi la procedura per ogni presunta prova E1...En. Questa iterazione di revisioni porta a Pr(H''|En). Si può dimostrare che più aumenta il numero delle condizionalizzazioni più le valutazioni soggettive tendono a convergere verso un valore unico, limitando quindi l'arbitrarietà delle valutazioni a priori." C. PIZZI, *Lezioni di logica della prova, Lezione 3. Il bayesianesimo*, reperibile on line - http://www.giurisprudenza.unimib.it/DATA/insegnamenti%5C4_575%5Cmateriale/lezioni%20di%20logica%20della%20prova.pdf

¹⁴¹ Secondo questo criterio, pertanto, mentre l'indagine scientifica sull'efficacia del medicinale presuppone la formulazione delle ipotesi da sottoporre al test clinico, lo studio dei profili di rischio, più che sul controllo delle ipotesi sperimentali, dovrebbe piuttosto focalizzarsi nel rilevare, secondo la maggior estensione e gradi di incisività possibile, gli effetti negativi del medicinale per aggiornare, nel corso dell'indagine statistica, i confini del dominio di eventi da considerare contribuendo a ridurre al massimo la possibilità di incorrere in *falsi negativi* (per cui cfr. di seguito).

La *non-conoscenza*, peraltro, può essere conseguente anche dallo stesso meccanismo di *conferma induttiva relativizzata* per calcolare il grado di conferma o refutazione di una ipotesi sperimentale¹⁴².

Anche tale metodo può confermare soltanto limitatamente le ipotesi scientifiche, implicando per necessità un certo grado di *non-conoscenza*.

Tutti i modelli statistici, siano essi classici-frequentisti o bayesiani, si risolvono essenzialmente “*nella statuizione circa la pluralità delle possibili evenienze e nella specificazione del meccanismo probabilistico che governa il paradigma delle evenienze che potrebbero sorgere*”¹⁴³.

Essi rappresentano, invero, una *riduzione ideale* della situazione concreta reale, la cui *attendibilità* a rappresentarla è, quindi, strettamente correlata alla validità, alla ricchezza ed alla appropriatezza degli assunti su cui si fonda¹⁴⁴.

Inoltre, la stessa attendibilità dei meccanismi probabilistici è sempre correlata, anche ad opera delle stesse linee guida di settore¹⁴⁵, a criteri determinanti come, ad esempio, quelli veicolati con il concetto di *significatività statistica - p-value*¹⁴⁶, o con

¹⁴² (La descrizione che segue è tratta da R. FESTA, V. CRUPI, P. GIARETTA, *op. cit.* p. 130) - Secondo il meccanismo di *conferma induttiva relativizzata* l'aumento della conferma di un'ipotesi teorica, la cui *plausibilità* si fondi già in un certo grado su una conoscenza presupposta 'F', avviene considerando i dati sperimentali osservati. Essi possono essere sintetizzati formalmente in un enunciato 'A' dal quale, generalmente, non è possibile ricavare deduttivamente l'ipotesi 'H' da controllare. Questa ipotesi 'H', invero, viene ottenuta dalle osservazioni compiute secondo altri meccanismi inferenziali induttivi, di tipo statistico o di altro tipo. Secondo il modello in esame, i dati sperimentali osservati e formalizzati nell'enunciato 'A', uniti alla conoscenza presupposta 'F', hanno l'attitudine di aumentare la *plausibilità* dell'ipotesi 'H' se ed in quanto accrescano la fiducia nella sua verità, che già si riponeva prima di considerare i dati sperimentali osservati. Ciò significa che la *plausibilità* dell'ipotesi 'H' è aumentata in quanto considerata in relazione alla conoscenza presupposta 'F' e ai dati sperimentali formalizzati nell'enunciato 'A'.

Data la conoscenza presupposta 'F', si ha allora un controllo ipotetico-deduttivo di conferma *induttiva relativizzata* dell'ipotesi 'H', qualora tale ipotesi 'H' fornisca la predizione di un dato evento 'G', da essa deduttivamente formulato, e 'G', che non è già implicato nella conoscenza presupposta 'F', venga poi in effetti riscontrato statisticamente, aumentando così, in modo induttivo, il grado di conferma dell'ipotesi 'H' *in relazione* alla conoscenza presupposta.

In senso contrario all'attitudine corroborante dell'*evidenza probabilistica induttiva* cfr. K. R. POPPER, D. MILLER, *Why probabilistic support is not inductive*, in *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*, 321, 1987, p. 569-591.

¹⁴³ Cfr. V. BARNETT, *op. cit.*, p. 5: “*The model of the practical situation consists, essentially of a statement of the set of possible outcomes and specification of the probabilistic mechanism governing the pattern of outcomes that might arise*”.

¹⁴⁴ V. BARNETT, *op. cit.*, p. 5 e 6.

¹⁴⁵ Cfr. in particolare Punto 6.4 *Statistical Evaluation* delle ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles For Clinical Trials E9 sopra citate.

¹⁴⁶ “*I p - value sono asserzioni di probabilità formulate sul presupposto dell'ipotesi nulla (solitamente l'ipotesi che non ci sia alcun effetto o differenza clinica)*”. Ogni *clinical trial*, che costituisce un test di controllo di una ipotesi di efficacia del farmaco sperimentale in comparazione con un farmaco alternativo od un placebo (D. TEIRA, *op. cit.*, p. 258), è teso a rilevare un effetto o una differenza nei

le pratiche di controllo e randomizzazione, tutt'altro che pacifici¹⁴⁷.

diversi gruppi di intervento e di controllo coinvolti nel test del medicinale testato. "Può accadere che tale effetto o differenza non si riscontri in quanto non vi sia alcun effetto. Questa evenienza è chiamata ipotesi nulla. Tuttavia, qualora ricorra l'ipotesi nulla, ben potrebbe accadere di rilevare comunque una differenza o un effetto, ma che tale riscontro sia dovuto a variabili casuali e non all'intervento medicinale oggetto di controllo. Allora si potrebbe chiedere: "se è corretta l'ipotesi nulla, quante probabilità vi sarebbero di ottenere comunque il risultato riscontrato od uno più estremo?" Il *p* - value è la probabilità di ottenere il risultato riscontrato o risultati più estremi quando l'ipotesi nulla è vera. Se è improbabile che ciò si verifichi, l'effetto rilevato potrebbe venire considerato come evidenza del fatto che l'ipotesi nulla è falsa. Se il risultato riscontrato può essere relativamente probabile, questo potrebbe essere acquisito come evidenza che l'ipotesi nulla è vera." adattamento e traduzione da S. PIANTADOSI, *Clinical Trials, A Methodological Perspective*, Hoboken, 2005, p. 173.

¹⁴⁷ E. SHAHAR, *op. cit.*, p. 112. Con particolare riferimento al concetto di *significatività statistica - p-value*, le critiche sviluppate secondo una prospettiva popperiana hanno evidenziato che proprio per il fatto che il *p-value* rappresenta la probabilità di rilevare i risultati ottenuti nello studio, ovvero *risultati più estremi*, quando l'ipotesi nulla è vera, esso riferisce anche in merito a dati non osservati nello studio.

Inoltre, è stato sostenuto che il carattere probabilistico del *p-value*, essendo appunto soltanto probabilistico e non conclusivo, non esclude la possibilità anche minima di rilevare i risultati di efficacia del test nonostante l'ipotesi nulla sia vera. Pertanto, non dovrebbe essere utilizzato come evidenza per la falsificazione o corroborazione dell'ipotesi secondo il meccanismo ipotetico-deduttivo.

L'Autore richiama a questo proposito, tra gli altri, K. J. ROTHMAN, *Significance questing*, in *Annals of Internal Medicine*, 105, 1986, p. 445 - 447; M.J. GARDNER, D.G. ALTMAN, *Confidence intervals rather than P-values: estimation rather than hypothesis testing*, in *British Medical Journal*, 292, 1986, p. 746 - 750; C. POOLE, *Confidence intervals exclude nothing*, in *American Journal of Public Health*, 77, 1987, p. 492 - 493; S. N. GOODMAN, R. ROYALL, *Evidence and scientific research*, in *American Journal of Public Health*, 78, 1987, p. 1568 - 1574; M. J. SCHERVISH, *P-values: what they are and what they are not*, in *The American Statistician*, 50, 1996, p. 203 - 206; ma cfr. sempre circa profili critici del *p-value* anche D. TEIRA, *op. cit.*, p. 258 e ss. ed anche C. HOWSON, P. URBACH, *op. cit.*, p. 171 e in particolare p. 174 e ss.

- Per considerazioni critiche sulla costituzione di gruppi di controllo quale meccanismo selettivo del *dominio d'indagine causale* cfr. B. OSIMANI, F. MIGNINI, *op. cit.*, p. 3 e anche, circa la randomizzazione, la bibliografia ivi richiamata come, ad esempio, N. CARTWRIGHT, *Are RCTs the gold standard?* in *Biosocieties*, 2, 2007, p. 11 - 20; ancora D. TEIRA, *op. cit.*, p. 255 - 298.

- Cfr., tuttavia, a proposito dell'accoglimento espresso a livello normativo delle pratiche di controllo e randomizzazione anche il Punto 5.2.5.1. concernente le *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza* della Direttiva 2001/83/CE.

- Il *p* - value - *significatività statistica* espone necessariamente lo scienziato all'errore di riconoscere efficacia al medicinale sperimentale quando questo, invero, non ne ha. L'elemento che determina tale possibilità è rappresentato dal *valore critico* di discriminare del test di significatività, determinato liberamente con il protocollo sperimentale (S. PIANTADOSI, *op. cit.*, p. 171).

Tale errore, che può essere limitato anche riferendosi altri elementi di controllo (S. PIANTADOSI, *op. cit.*, p. 171), viene identificato con la denominazione *Type I error*, o errore α , e consiste nel rigettare l'*ipotesi nulla* quando in realtà è vera e rilevare, pertanto, una associazione tra l'effetto e l'intervento quando in verità tale associazione non esiste.

In senso opposto, invece, il *Type II error*, o errore β (che dipende, oltre che dal *valore critico* di discriminare del test, anche da altri due fattori in merito ai quali si rinvia a S. PIANTADOSI, *op. cit.*, p. 173 - Par. 7.2.7 *Type II Errors Depend on the Clinical Difference of Interest*), consiste nell'accettare l'*ipotesi nulla* quando in realtà è falsa e, quindi, non rilevare una associazione esistente tra farmaco e l'effetto da questo prodotto (la *potenza* di uno studio, invece, consiste nella probabilità di rigettare l'*ipotesi nulla* quando è falsa e viene individuata sottraendo da 1 la probabilità di commettere l'errore β).

Un approccio prudentiale verso tali valutazioni orienta l'attenzione principalmente, anche se non esclusivamente, su scelte metodologiche che minimizzino le possibilità di *falsi negativi*, ossia le

L'incertezza sistematica di cui si tratta, a ben vedere, è radicata in tutti i diversi modelli statistici poiché essi consistono, sostanzialmente, in tentativi di giustificazione del ragionamento induttivo¹⁴⁸.

possibilità di incorrere nell'errore β , in particolar modo, nel caso in cui si stia individuando e valutando gli *effetti negativi - rischi* riconducibili al medicinale (B. OSIMANI, F. MIGNINI, *op. cit.*, p. 9; P. F. RICCI, *Environmental and Health Risk Assessment and Management - Principles and Practices*, Dordrecht, 2006, p. 36 e ss.)

Pare opportuno anche evidenziare (come risulta da A. ELSÄBER, et al., *Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency*, in *Trials*, 15, 2014, p. 383) che l'insufficienza dei parametri di controllo per i Type I errors costituisce una delle principali ragioni di critica dei protocolli degli *adaptive trials* da parte del Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA.

Il test clinico, invero, può strutturarsi nella forma esploratoria o confirmatoria (ICH Guide Line E9 sopra citate ai Punti 2.1.2 *Confirmatory Trial* e 2.1.3 *Exploratory Trial*) e quest'ultima ha quasi sempre come riferimento principale altri studi esploratori precedentemente condotti.

Nei modelli sperimentali confirmatori l'ipotesi fondamentale, peraltro oggetto dell'obbiettivo primario del test, viene tendenzialmente *corroborata* o *falsificata* con il completamento del trial.

Tuttavia, per ottenere questa attendibilità valutativa dai dati sperimentali è fondamentale, tra l'altro, considerare attentamente l'effettiva consistenza degli effetti riconducibili alla somministrazione del medicinale testato e riportare tali effetti al loro significato clinico sperimentale complessivo.

In questi studi, inoltre, risulta fondamentale considerare i meccanismi di generalizzazione dei risultati del test alla popolazione cui si intende destinare il prodotto farmaceutico (*Meccanismi di generalizzazione* che, secondo il Glossario in calce alla medesima Guide Line E9 consistono in "*The extent to which the findings of a clinical trial can be reliably extrapolated from the subjects who participated in the trial to a broader patient population and a broader range of clinical settings.*")

Diversamente dal modello confirmatorio, invece, il tipo esploratorio di sperimentazione clinica, per sua struttura propria, presenta obbiettivi di studio che non consentono sempre la formulazione di ipotesi predefinite ed, infatti, ne può comportare la flessibilità ed adattabilità in rapporto al progresso conoscitivo acquisito nel corso dell'indagine.

Qualsiasi sperimentazione clinica può presentare entrambi i profili confirmatori e esploratori dell'indagine e di questo bisogna che eventualmente il protocollo del test faccia riferimento, distinguendo le rispettive metodologie, i criteri valutativi e le finalità evidenziarie cui si intende riferire i dati ottenuti con la conduzione del trial (cfr. a questo proposito le ICH Guide Line E9 sopra citate e *Reflection Paper On Methodological Issues In Confirmatory Clinical Trials Planned With An Adaptive Design* della Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) in data 18 ottobre 2007, Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02).

¹⁴⁸ Cfr. per una sintesi, anche storica, della problematica M. MONDADORI, *Induzione statistica*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. VII, Torino, 1979.

- Non esiste, invero, alcuna ragione di credere che i casi di cui non si è avuta alcuna esperienza debbano somigliare necessariamente a quelli di cui, invece, si è fatta esperienza.

Secondo una prospettiva critica rigorosa, proprio perché non esiste alcuna giustificazione *oggettiva* per affidarsi conclusivamente a tale tipo di inferenza, anche la proposta metodologica (neo)bayesiana (De Finetti), che tenta, condivisibilmente, di arricchire al massimo grado la conoscenza ricavabile dall'indagine scientifica (con l'aggiornamento oggettivo e dinamico delle probabilità originarie delle ipotesi in conformità alla conoscenza acquisita dai campioni rilevati nel corso dell'indagine), configura, secondo una tra le più ottimistiche delle posizioni, un modello *giustificato* essenzialmente secondo un ragionamento 'virtuoso' ma 'palesamente circolare'. Il primo degli assiomi di tale paradigma, quello di *coerenza*, infatti, è *giustificato* dalla sua conformità al modello dell'*utilità* prevista sulla base della *pratica induttiva* (intesa come *scelta in condizioni d'incertezza*). A sua volta, tuttavia, lo svolgimento della *pratica induttiva* è *prescritto* dall'*utilità prevista* (ancorché secondo una dinamica di reciproco e progressivo adattamento dei due elementi) (M. MONDADORI, *op. cit.*, p. 391 e S. MORINI, *Teoria/pratica*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. XIV, Torino, 1981, p. 179 e ss.).

In ogni caso, i diversi approcci statistici non appaiono presentare aspetti puramente logici che possano disgiungersi dagli assunti decisionali presupposti¹⁴⁹.

A prescindere da tali relevantissimi profili critici delle diverse metodologie considerate, qui solo minimamente accennati, le operazioni di *risk assessment* e di *risk management* sono ostacolate da un fattore ineliminabile, che infirma alla radice l'*attendibilità* conclusiva di qualunque indagine scientifica: il carattere *multidimensionale* del rischio¹⁵⁰.

La soluzione generalmente adottata, per forza di cose, si risolve in un approccio più o meno riduzionistico del dominio d'indagine, con il risultato di escludere svariate classi di effetti¹⁵¹.

Tuttavia, a prescindere dal *numero*, dalle *dimensioni* e dal *tipo* di classi di effetti che si vuole prendere in considerazione nell'indagine scientifica attorno al rischio, la valutazione di tali effetti è *comunque di natura irriducibilmente qualitativa*, e ciò rende i dati ottenibili non *misurabili scientificamente* in termini necessitati e conclusivi¹⁵².

¹⁴⁹ Cfr. J. SPRENGER, *Statistics between inductive logic and empirical science*, in *Journal of Applied Logic*, 7, 2009, p. 239–250, il quale nel sommario a p. 249: "... Bayesianism can be extremely useful. Instead, I am concerned with the logical view of statistics that claims the existence of a clearly separable and unified logic of inductive inference whose results serve as a basis for decision-making. Nothing could be further from actual practice. ... Bayesian reasoning is ... best embedded into a decision-theoretic framework, thus dismissing the logical view of statistical inference. The subsequent discussion of frequentist model selection methods show that satisfactory inference methods are highly sensitive to prior assumptions, goals of inference and substantial scientific insights into the underlying process. Statistical methods are optimal only relative to a variety of external, pragmatic factors: Which types of error do we want to address? What are the practical consequences of a fallacious inference? What is the structure of the random error? Do we have nested or non-nested, linear or non-linear models? And so forth.

It turns out to be impossible to make a neat separation between the logical and the decision-theoretic part in statistical inference."

¹⁵⁰ Rapporto ESTO, secondo il quale al Punto 3: "*Technological risk is not a single monolithic quantity. Even under the most reductive of analytical approaches, it is conceded that risk is a function of two variables – the probability of an impact and its magnitude. However, it is only very rarely the case that an individual technology is seen to present only one form of hazard. Normally, the characterisation of risks associated with any individual technology requires the aggregation of a series of different magnitudes, each corresponding with a particular form of impact.*"

¹⁵¹ Rapporto ESTO, sempre al Punto 3 "*The conventional analytical response to this breadth and diversity of issues in risk assessment is to adopt a single major yardstick of performance and seek to measure all the various aspects of risk using this as a metric. The chosen unit of measurement in conventional risk assessment is almost always human mortality, although more complex regulatory appraisals sometimes also employ a variety of measures of human morbidity effects. ... Of course, one crucial consequence of this artificial narrowing and conflation of the full diversity of technological risk is effectively to exclude from consideration many classes of effect.*"

¹⁵² Rapporto ESTO, sempre al Punto 3: "*The crucial point with regard to many of these dimensions is that, as with many of the different classes of impact, they are irreducibly qualitative in nature. Even where some effort at quantification under an individual dimension is felt possible, the resulting values*

Più precisamente, e riprendendo l'argomento già considerato riferendosi alle posizioni espresse da Weber¹⁵³, tali valutazioni scientifiche veicolano giudizi soggettivi di valore poiché implicano, necessariamente, scelte di *priorità relativa* assegnata alle diverse dimensioni e profili del rischio oggetto d'indagine¹⁵⁴.

Peraltro, che si tratti proprio di una determinazione politica di *priorità*, e non dell'applicazione meccanica del criterio migliore¹⁵⁵, appare confermato ulteriormente dal fatto che è *impossibile* comporre contestualmente tutte le utilità, individuali o di gruppi d'interesse, di una società pluralista¹⁵⁶.

Questo, peraltro, a prescindere dalla scelta della metodologia scientifica tra quelle equivalenti¹⁵⁷.

Tuttavia poiché, come si è visto, i due profili d'indagine scientifica, rispettivamente

will be incommensurable in the sense that they cannot readily or unambiguously be reduced to a single measure of performance" ed ancora al Punto 6: "Decisions over the framing and scope of appraisal, the relative priority to assign to different factors, the comparative likelihoods of many different possibilities and the weighting to place on ignorance and surprise are all matters on which the sciences of risk assessment are intrinsically unable to provide definitive answers. It is in these terms that it might be seen as a matter of 'sound science' (as well as 'common sense') that regulation cannot exclusively be based on science – hence the contradiction between the notions of 'sound science' and 'science based regulation' mentioned above. The conclusion is thus reinforced that science can only ever provide one (albeit crucial) element in the management of technological risk. There can be no 'analytical fix' for the complexities, ambiguities and contradictions encountered in the social appraisal of risk."

¹⁵³ Cfr. M. WEBER, *op. cit.*, in particolare p. 24 e 26.

¹⁵⁴ Rapporto ESTO, sempre al Punto 3: "The relative priority attached to the different dimensions of risk is intrinsically a matter of subjective value judgement. These properties of multidimensionality and incommensurability are crucial and intractable features of technological risk."

¹⁵⁵ Rapporto ESTO - European Science and Technology Observatory, al Punto 3: "Different cultural groups, political constituencies or economic interests typically attach different degrees of importance to the different aspects of technological risk. Within the bounds defined by the domain of plural social discourse, no one set of values can definitively be ruled more 'rational' or 'well informed' than any other. Even were there to be complete certainty in the quantification of all the various classes and dimensions of risk, it is entirely reasonable that fundamentally different conclusions over technological risk might be drawn under different – but equally legitimate – perspectives. There can be no analytical fix for the problems encountered in the social appraisal of risk."

¹⁵⁶ Rapporto ESTO, al Punto 3: "... For it remains the case that the disciplines of risk assessment, economics and decision analysis have developed no single definitive way of addressing the problems of multidimensionality and incommensurability discussed here. Even the most optimistic of proponents of rational choice theory acknowledge that there is no effective way to compare (or aggregate) utility across individuals or different groups in society. Indeed, even where social choices are addressed simply in ordinal (or relative) terms, the economist Arrow went a long way towards earning his Nobel Prize for demonstrating formally that it is impossible definitively to aggregate preferences in a plural society."

¹⁵⁷ Rapporto ESTO, al Punto 4: "Closer examination of the literature to find the reasons for this kind of discrepancy reveals that the problem does not tend to be driven by any single factor in analysis, nor is it a simple matter of some studies being more 'accurate' or 'reasonable' than others in any definitive sense. The manifest variability in results and ambiguity in rankings is rather a simple reflection of the issue raised in the previous section – the adoption of different (but equally scientifically valid) assumptions and priorities concerning the multitude of different dimensions of risk."

delle dimensioni empiriche *i*) del rischio e *ii*) dei caratteri di sicurezza ed efficacia del medicinale, sono strettamente interdipendenti, ne consegue, evidentemente, che anche la *necessarietà* del contenuto delle determinazioni di AIC e di *risk management* risulta inscindibilmente collegata all'*attendibilità* dell'esplicazione scientifica dei profili di sicurezza ed efficacia.

Anche questi argomenti confermano, ancora una volta, che al grado di *non-conoscenza*, e, quindi, al *rischio* correlato all'immissione in commercio di un dato medicinale, concorre direttamente anche la *scelta* dei caratteri specifici del metodo scientifico utilizzato per fornirne la '*dimostrazione*' circa la sicurezza e l'efficacia che ne *giustificano* l'autorizzazione.

I momenti logicamente interconnessi di indagine circa la sicurezza e l'efficacia del medicinale e di *risk assessment*, così come quello decisionale di *risk management*, pertanto, assumono contestualmente due diversi rilievi: uno squisitamente razionale, attinente i caratteri della metodologia scientifica di indagine, ed uno, invece, di più spiccate sembianze *politiche*, relativo alle *priorità relative* ed ai conseguenti livelli di *accettabilità* delle diverse dimensioni di rischio¹⁵⁸.

Tuttavia, al fine di evitare determinazioni arbitrarie, che nell'ordinamento vigente, di fatto, apparirebbero incontrollabili¹⁵⁹, sembra imprescindibile che la seconda dimensione relativa alle scelte di *priorità* e di *accettabilità del rischio* possa estendersi finché non venga a confliggere con la dimensione razionale e funzionale dell'indagine scientifica, improntata cioè al criterio della maggior completezza

¹⁵⁸ Profili, questi ultimi, sulla cui determinazione la Commissione rivendica piena competenza - Punto 3 e 5 del *Sommario della Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* sopracitata: "La Commissione ritiene che la Comunità, come gli altri Membri dell'OMC, ha il diritto di stabilire il livello di protezione - in particolare per quanto riguarda l'ambiente e la salute degli esseri umani, degli animali e delle piante - che ritiene appropriato. ... I responsabili debbono essere pienamente consapevoli del grado d'incertezza collegato ai risultati della valutazione delle informazioni scientifiche disponibili. Giudicare quale sia un livello di rischio "accettabile" per la società costituisce una responsabilità eminentemente politica"

¹⁵⁹ Non sarebbero controllabili, infatti ne a priori, come si è visto, quanto ad ampiezza di legittimazione democratica, ne a posteriori in conformità ad un controllo giurisdizionale *effettivo*. In tale ipotesi, invero, le determinazioni di AIC e di *risk management* dei singoli medicinali si fonderebbero su pseudo motivazioni scientifiche formulate *ad hoc*, redatte secondo criteri *sostanzianti* in conformità a logiche emergenziali di mera *coerenza intrinseca* del singolo provvedimento di AIC o di rigetto.

Tali criteri, invero, non sarebbero controllabili poiché risulterebbero identificati, interpretati, incessantemente aggiornati e, quindi, modificati dalla medesima amministrazione tecnica consultiva della comunità scientifica chiamata ad applicarli caso per caso.

possibile ed orientata secondo le logiche delle funzioni di garanzia e tutela implicate nella *governance* di settore.

Questi argomenti spingono, allora, a tentare di descrivere in termini analitici il criterio per la scelta metodologica dell'Amministrazione.

E questo non certo con l'ingenua pretesa di individuare un supposto parametro conclusivo di controllo giurisdizionale, quanto piuttosto per sensibilizzare l'attenzione dell'interprete verso la pluralità delle metodologie esistenti e, con ciò, promuovere l'indagine analitica ed il corrispondente sindacato giurisdizionale attorno alla maggiore o minore attendibilità logico-funzionale ad esse attribuibile.

Questo, inoltre, allo scopo sia di contribuire a ridurre l'ambito di *non-conoscenza* da presupporre alla determinazione di *risk management*, sia per valorizzare maggiormente il carattere *necessitato* delle AIC e delle determinazioni di gestione del rischio.

5. Esigenze del diritto e criteri per la scelta metodologica.

Da quanto fin qui esposto, sembra fondato affermare che i margini normativi di operatività istruttoria e decisionale sull'AIC, investano l'Amministrazione di controllo del potere di compiere *giudizi* e di effettuare *scelte*¹⁶⁰.

La considerazione specifica di questi elementi appare imprescindibile per assoggettare l'esercizio del potere di *governance* dei farmaci al controllo giurisdizionale di *logicità-ragionevolezza*¹⁶¹.

Questo, in particolar modo, nel caso in cui l'Amministrazione intenda adottare determinazioni precauzionali sul presupposto della *non-conoscenza* ricavata dall'indagine istruttoria effettuata.

Infatti, in questo caso, in forza del menzionato rapporto di *necessità* e *proporzionalità* tra *rischio* e provvedimenti di *risk management*, maggiore è l'ambito di *non-conoscenza*, maggiore risulta il margine operativo legalmente *giustificato* per assicurare il livello di tutela imposto dal Trattato.

¹⁶⁰ M. S. GIANNINI, *Istituzioni di diritto amministrativo*, Milano, 2000, p. 267.

¹⁶¹ Controllo di *logicità-ragionevolezza*, qui considerato individualmente, che, come visto, è tuttavia da effettuarsi assieme a quello circa il rispetto dei principi di precauzione (prudenza e precauzionalità) e di proporzionalità.

Si evidenzia, anzitutto, che l'esercizio di tale potere di *governance*, nell'ordinamento positivo vigente, deve realizzarsi, per quanto possibile, di *necessità*¹⁶², e ciò a maggior ragione ove si ponga attenzione al rilievo primario e alla delicatezza degli interessi coinvolti in questo tipo di amministrazione.

Il controllo in esame dovrebbe realizzarsi secondo il paradigma dell'inferenza deduttiva condizionata 'norma- potere/fatto-effetto'¹⁶³, in modo da assicurare, quanto più possibile, la realizzazione *oggettiva*¹⁶⁴, *cogente* e *non arbitraria*¹⁶⁵ della volontà ordinamentale, nel perseguimento della funzione di promozione del mercato unico europeo dei medicinali, con la garanzia dell'elevato livello di tutela della salute umana.

Il *giudizio* in esame, allora, come tutti i giudizi logico-giuridici, è essenzialmente funzionale a formare *conoscenza*, da presupporre alla *scelta* amministrativa.

Secondo una lettura tradizionale¹⁶⁶, esso si compone di un momento freddo di accertamento dei fatti della realtà ed un successivo momento del loro raffronto con il

¹⁶² Necessità logica da ricavarsi dal corpo motivazionale del provvedimento, ed in particolare dalla valutazione di bilanciamento rischi/benefici, che esponga il *perché* la determinazione di AIC o di rigetto *non potrebbe essere che quella assunta*.

¹⁶³ Il potere di controllo amministrativo, qui in considerazione, può essere esercitato sul presupposto dell'iniziativa del privato che intenda immettere sul mercato il prodotto medicinale, ovvero lo abbia già immesso. Il controllo è funzionale non solo a proteggere il bene salute, già esistente, ma anche ad incrementarlo con l'introduzione di nuovi prodotti più efficaci o, a parità di efficacia terapeutica, meno costosi.

L'effetto normativo, in questo caso, non si produce con l'esercizio automatico e meccanico del potere poiché quest'ultimo, come considerato, implica un margine di operatività nel riscontro dei fatti della realtà fenomenica.

¹⁶⁴ Cfr. F. LEDDA, *op. cit.*, p. 371 ss., in particolare a proposito il paragrafo 3.

¹⁶⁵ cfr. il sopra citato Punto 5.1 - *I fattori che attivano il ricorso al principio di precauzione* - della *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione*.

¹⁶⁶ Tale posizione propone la suddivisione riduzionistica dei fatti della realtà fenomenica in *semplici* e *complessi*.

Questa prospettiva deriva dalla duplicità dei modi per accertarli; come se esistesse la possibilità di rilevare gli eventi semplici in modo immediato ovvero, nel caso dei fatti complessi, secondo un'unica metodologia scientifica, senza possibilità di *scelta* tra le metodologie esistenti; cfr. E. CASSETTA, *Manuale di diritto amministrativo*, Milano, 2012, p. 396 e 484 e ss. secondo il quale, in particolare, sulla discrezionalità tecnica: "*Questo tipo di discrezionalità, c.d. 'pura', va distinta dalla c.d. discrezionalità tecnica, che è la possibilità di scelta che spetta all'amministrazione allorché sia chiamata a qualificare fatti suscettibili di varia valutazione e si riduce ad un'attività di giudizio a contenuto scientifico. Molto spesso, infatti, tra i presupposti fissati dalla legge per l'esercizio del potere amministrativo vi sono fatti (complessi) che non possono essere giudicati semplicemente come esistenti o inesistenti e che, dunque, non sono suscettibili di mero accertamento che non lasci spazio a valutazioni. ... in tali casi l'amministrazione dovrà operare una valutazione, la quale, tuttavia, a differenza delle ipotesi di discrezionalità pura, non viene effettuata alla luce di un interesse pubblico, bensì in base a parametri tecnici e non implica una manifestazione di volontà, ma soltanto di giudizio.*"

metro legale che permetta di trarre conclusioni, più o meno cogenti e/o discutibili a seconda dell'interpretabilità del tenore letterale della norma applicata.

La *conoscenza* ottenuta da tale meccanismo ragionativo consentirebbe all'Amministrazione, successivamente, di effettuare una *scelta* logicamente *coerente*¹⁶⁷ con le premesse fattuali ed utile al perseguimento della funzione di *governance*.

Procedendo con ordine, quindi, ad un primo livello di analisi, gli elementi che verrebbero in gioco nel *giudizio* in esame sono: *i*) l'accertamento dei fatti della realtà fenomenica, *ii*) l'individuazione di un metro legale di confronto, ed infine *iii*) l'operazione di confronto.

Tuttavia, ad un'analisi che, invece, tenga in considerazione gli argomenti poc'anzi sviluppati in merito alle diverse caratteristiche delle metodologie scientifiche ed alla *multidimensionalità* del rischio, tale lettura non soddisfa.

Non soddisfa, soprattutto, perché non rende conto della circostanza che l'operazione di accertamento non si risolve nell'applicazione meccanica di un'unica metodologia scientifica ma implica, come visto, *giudizi di priorità* in cui si traduce la volontà d'indagine conoscitiva.

Pare fondato sostenere, invece, che l'investigazione in esame presupponga a sua volta plurime *scelte*.

Esse riguardano, invero, sia le caratteristiche metodologiche¹⁶⁸ sia, soprattutto tramite la specificazione delle ipotesi sperimentali, la selezione del *dominio di eventi*

¹⁶⁷ Cfr. anche la *Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione* - per la quale al Punto 6.3.3: "*Le misure dovrebbero essere coerenti con quelle già adottate in situazioni analoghe o utilizzando approcci analoghi. Le valutazioni di rischio comportano una serie di elementi da prendere in considerazione per una valutazione quanto più completa possibile. Questi elementi si propongono d'identificare e di caratterizzare i pericoli, in particolare stabilendo un rapporto tra la dose e l'effetto, di apprezzare l'esposizione della popolazione colpita o dell'ambiente. Se la mancanza di alcuni dati scientifici non consente di caratterizzare il rischio, tenuto conto delle incertezze inerenti alla valutazione, le misure precauzionali adottate dovrebbero essere di portata e di natura comparabile con le misure già adottate in settori equivalenti, nei quali tutti i dati scientifici sono disponibili*".

¹⁶⁸ I modelli sperimentali ed i caratteri delle metodologie implementate nei clinical trials, come visto, non realizzano il fine *conoscitivo* con la medesima *utilità*. Cfr. S. PIANTADOSI, *op.cit.*, p. 107 e ss. secondo il quale: "*statistics is both a descriptive and an analytic science. Methods for data description do not strongly highlight different statistical perspectives. However, if we attempt to uncover relationships in the data, analytic tools become necessary, and these lead to foundational differences in perspective or philosophy of inference. This is a reflection of the fact that there is no single best way to connect the empirical findings of data with the truth of nature*"; l'utilità di un modello conoscitivo si ricava dallo scopo conoscitivo che persegue, il quale plasma di sé le metodiche implementate. Esse, peraltro, devono essere giustificate dalle conoscenze pregresse. Cfr.

oggetto d'indagine, così come il *significato* o *sensu* che si intende attribuire ai dati rilevati nello studio sperimentale.

All'individuazione amministrativa dei caratteri del modello sperimentale, in buona sostanza, corrisponde l'individuazione di gran parte della premessa maggiore dell'inferenza ragionativa su cui poi, necessariamente, si sviluppa il *giudizio* deduttivo di controllo amministrativo dei *fatti* oggetto dell'istanza di AIC, così come l'eventuale adozione delle misure precauzionali '*necessitate*'.

La selezione del *tipo* e dei *caratteri* delle metodologie scientifiche è, allora, a sua volta, ancora una *scelta delle priorità gnoseologiche*, nella più generale indagine e determinazione circa la sussistenza della *qualità*, della *sicurezza* e della *efficacia* del farmaco per la formulazione del rapporto rischi/benefici.

Da queste premesse, e dal quadro normativo descritto in precedenza, si ricava che la *scelta metodologica* implica anch'essa, anzitutto, un *giudizio* orientato *i)* alla *massima conoscenza possibile* da presupporre alla scelta¹⁶⁹, con il *bilanciamento*, tra

sull'argomento, altresì, il *Punto 2.2* della ICH Topic E 8 *General Considerations for Clinical Trials*, marzo 1998, ref. CPMP/ICH/291/95 ed in letteratura R. N. GIERE, *Scientific perspectivism*, Chicago, 2006.

¹⁶⁹ Che la scelta metodologica dell'Amministrazione debba essere diretta all'acquisizione della maggiore conoscenza disponibile è richiesto, peraltro, anche da una irriducibile necessità ordinamentale.

Infatti, se è vero che è il *rischio* che giustifica l'ampiezza delle misure precauzionali, limitative del mercato ma *necessarie* a garantire l'elevato livello di tutela richiesto dal Trattato, bisogna che l'Amministrazione adotti la metodologia che riduca al massimo grado possibile la *non-conoscenza* scientifica in cui si sostanzia il rischio.

La prospettiva opposta, invero, oltre a munire l'Amministrazione di discrezionalità pressoché illimitata, si porrebbe in netto contrasto con le istanze di integrazione e promozione del mercato unico.

- Confermano il fatto che la determinazione debba sempre essere assunta sulla base della maggior conoscenza possibile, oltre la giurisprudenza europea sopra citata, tra i molti riferimenti normativi, ad esempio, il considerando 19 del Regolamento 726/2004/CE per il quale: "*Il principale compito dell'agenzia dovrebbe essere quello di fornire alle istituzioni comunitarie e agli Stati membri pareri scientifici del più alto livello per consentire loro l'esercizio dei poteri loro conferiti dalla normativa comunitaria sui medicinali per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali. Solo quando l'agenzia avrà proceduto ad una valutazione scientifica unica del più alto livello della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali ad alta tecnologia, la Comunità dovrebbe rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio con una procedura rapida che assicuri una stretta cooperazione tra Commissione e Stati membri.*" Il *Punto 2.2* della ICH Topic E 8 *General Considerations for Clinical Trials*, marzo 1998, ref. CPMP/ICH/291/95, secondo il quale: "*The cardinal logic behind serially conducted studies of a medicinal product is that the results of prior studies should influence the plan of later studies. Emerging data will frequently prompt a modification of the development strategy.*"; i Considerando 7 e 54 della Direttiva 2001/83/CE; il considerando 60 della medesima Direttiva per il quale: "*Alla Commissione deve essere conferita la competenza ad adottare le necessarie modificazioni dell'allegato I, al fine di adattarlo al progresso scientifico e tecnico*"; ancora il successivo art. 121: "*La Commissione è assistita da un comitato permanente per i medicinali per uso umano ai fini dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali, in seguito denominato: «il comitato permanente»*". Ancora il successivo punto 3.2 (4) dell'Allegato I, relativo ai

loro, dei *ii*) limiti temporali e *iii*) strumentali, nonché del *iv*) grado di attendibilità delle informazioni ottenute ed ottenibili in concreto¹⁷⁰.

Il problema, allora, consiste nell'individuazione di un parametro logico, non arbitrario, che consenta di affermare che la metodologia scientifica autorizzata

principi e requisiti fondamentali della documentazione in merito alla fabbricazione e controllo della sostanza attiva e del medicinale finito: *“Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati”*; ancora, ad esempio, tra le numerose disposizioni contenute nel citato Regolamento UE n. 536/2014, il settantatreesimo considerando: *“Al fine di integrare o modificare taluni elementi non essenziali del presente regolamento dovrebbe essere delegato alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE) riguardo a:... la modifica dell'allegato VI al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti in una sperimentazione clinica o per tener conto del progresso tecnico”* ed ancora la stessa Comunicazione della Commissione sul Principio di Precauzione sopracitata per la quale al Punto 5 del Sommario: *“I responsabili debbono essere pienamente consapevoli del grado d'incertezza collegato ai risultati della valutazione delle informazioni scientifiche disponibili”*.

- In giurisprudenza ancora *Pfizer Animal Health SA v Council*, T-13/99, [2002] ECR II-3305 punto 151 e ss. *“la valutazione scientifica dei rischi, effettuata dagli esperti scientifici, deve fornire all'autorità pubblica competente un'informazione sufficientemente affidabile e solida al fine di permettere a quest'ultima di cogliere l'intera portata della questione scientifica posta e di determinare la propria politica con cognizione di causa. Di conseguenza, salvo adottare misure arbitrarie che non possono in alcun caso essere legittimate dal principio di precauzione, l'autorità pubblica competente deve badare a che le misure che essa adotta, anche se si tratta di misure preventive, siano fondate su una valutazione scientifica dei rischi il più possibile esaustiva, tenuto conto delle circostanze peculiari del caso di specie... i pareri scientifici sulle questioni relative alla salute dei consumatori devono, nell'interesse dei consumatori e dell'industria, fondarsi sui principi dell'eccellenza, dell'indipendenza e della trasparenza.”*

¹⁷⁰ In giurisprudenza rileva indirettamente la problematica, ad esempio, *Pfizer Animal Health SA v Council*, T-13/99, [2002] ECR II-3305 punto 160 per la quale: *“è pacifico tra le parti che, nel contesto dell'applicazione del principio di precauzione, la realizzazione di una valutazione scientifica completa dei rischi, come definita sopra al punto 156, può rivelarsi impossibile a causa dell'insufficienza dei dati scientifici disponibili. Per portare a termine una tale valutazione scientifica completa può infatti essere necessario effettuare una ricerca scientifica molto approfondita e lunga. Orbene, come emerge dalla giurisprudenza citata supra al punto 139, e salvo privare il principio di precauzione del suo effetto utile, l'impossibilità di realizzare una valutazione scientifica completa dei rischi non può impedire all'autorità pubblica competente di adottare misure preventive, se necessario a scadenza molto breve, qualora tali misure appaiano indispensabili in considerazione del livello di rischio per la salute umana, reputato da tale autorità inaccettabile per la società.”*

Ritenere che l'Amministrazione non debba compiere una propria scelta, ma semplicemente controllare la congruità intrinseca della metodologia prescelta dall'applicante, oltre a disattendere il disposto normativo che consente all'Amministrazione di compiere controlli sulla validità dei metodi dell'applicante, equivarrebbe peraltro a falsarne la vocazione istituzionale alla *better regulation* descritta nell'ottica dell'*output legitimacy* a garanzia dell'interesse generale della salute pubblica. (Cfr. sul punto *Nycomed Danmark ApS v Agence européenne des médicaments* (EMA), T-52/09, punti 52, 56 e 63; a livello nazionale inglese, cfr. in questo senso *R. v Medicines Control Agency, ex parte Pharma Nord* [1998] 44 BMLR 41) In tale evenienza, infatti, essa incorrerebbe in un abuso di potere (tra le molte sul concetto di abuso di potere, in particolare, *Uk v Council*, C-84/94, [1996] ECR, I-5755, punto 69) poiché, come visto, applicante e Amministrazione per loro natura non tendono ai medesimi interessi secondo il medesimo ordine di *priorità*.

Il primo, infatti, partendo dall'esigenza istituzionale della propria crescita economica, sviluppa l'indagine per ricavare argomenti sulla qualità, sicurezza ed efficacia del singolo farmaco, mentre la seconda compie la propria attività di *governance* e promozione del mercato farmaceutico, senza mai poter rinunciare *consapevolmente* a garantire l'elevato livello di tutela della salute pubblica.

dall'Amministrazione è *strumentalmente razionale*¹⁷¹ rispetto allo scopo funzionale di garanzia del controllo in esame.

A tal proposito, allora, occorre rilevare che tale *governance*, invero, non è diretta a produrre effetti soltanto nel mondo astratto, della teoria e dei rapporti giuridici ed economici, ma è funzionale alla protezione *effettiva* della salute, pubblica ed individuale, sussistente nella dimensione della realtà fenomenica.

Se è vero quanto fin qui sostenuto, allora l'Amministrazione deve scegliere la metodologia, ed i caratteri di questa, che le consentano di pervenire alla *conoscenza* più *vera* possibile della realtà fenomenica.

In altre parole, l'Amministrazione è chiamata a scegliere l'*ipotesi metodologica* che le consenta maggiormente di formare una *conoscenza corrispondente ai fatti oggettivi*¹⁷².

Preme sottolineare, infatti, che proprio per la sua attitudine ad incidere nella dimensione della realtà fenomenica *esistente*, e per la necessità irrinunciabile del suo controllo giurisdizionale effettivo, l'esercizio del potere amministrativo di *governance* in oggetto non può presupporre un tipo di *conoscenza* fondata, invece, su concezioni *soggettivistiche* della verità¹⁷³.

A questo proposito, allora, sembra essenziale rilevare che, quando nei diversi procedimenti di AIC descritti, gli organi tecnici consultivi dell'Amministrazione formulano le proprie posizioni secondo meccanismi di consenso, ciò non può essere inteso come mezzo legale per costituire, autoreferenzialmente, con i mezzi della tecnica, la *verità* dell'accertamento nel singolo procedimento autorizzativo.

Il consenso raggiunto in tali consessi, piuttosto, in termini generalissimi deve essere diretto *i*) a selezionare i caratteri specifici dell'*ipotesi metodologica* che consenta di formare, nel modo maggiore, relativamente al singolo contesto operativo di AIC, una *conoscenza corrispondente ai fatti* e, successivamente, *ii*) a controllare che la realtà di questi fatti, riscontrata secondo tale parametro, sia compatibile con

¹⁷¹ Cfr. M. WEBER, *op. cit.*, p. 24.

¹⁷² La posizione qui sposata è quella ricavabile dalla concezione di *verità* proposta da A. TARSKI, [*Il concetto di verità nei linguaggi formalizzati*, in F. RIVETTI BARBÒ (a cura di), *L'antinomia del mentitore nel pensiero contemporaneo*, Milano, 1964, par. I, p. 401] come poi sviluppata da K. R. POPPER, *Scienza e filosofia. Problemi e scopi della scienza*, Torino, 1969, p. 173 e ss.

¹⁷³ Come, ad esempio, quella che fa consistere la *verità* con la coerenza delle proposizioni o anche, e soprattutto per quanto qui d'interesse, con il *consenso* di tutti gli interlocutori o di tutti gli studiosi (secondo le concezioni di J. Habermas e Peirce per cui si rinvia per una succinta panoramica a R. FERBER, *Concetti fondamentali di filosofia*, Torino, 2009, Vol. I.).

l'esigenza di garantire l'elevato livello di tutela.

Secondo questa posizione, allora, l'obiettivo di una conoscenza *vera*, nel senso di corrispondente ai fatti, funge da criterio *regolativo* della scelta metodologica, orientata alla selezione delle pratiche che ottengano una conoscenza appunto più *verosimile*¹⁷⁴.

Applicando tale criterio alla scelta tra due o più ipotesi metodologiche in confronto, allora, ci si dovrebbe orientare verso quella che: "i) consenta di formulare le asserzioni più precise¹⁷⁵ e tali asserzioni più precise superino i controlli¹⁷⁶ più

¹⁷⁴ K. R. POPPER, *Scienza e filosofia. Problemi e scopi della scienza*, cit., p. 191 per il quale: "Assumendo che il contenuto di verità e il contenuto di falsità di due teorie, *t1* e *t2* siano confrontabili, possiamo dire che *t2* è più simile alla verità, o corrisponde meglio ai fatti, di *t1*, se e solo se, o: a) il contenuto di verità, ma non il contenuto di falsità di *t2* supera quello di *t1*, o b) il contenuto di falsità, ma non il contenuto di verità, di *t1* supera quello di *t2*".

¹⁷⁵ Cfr. a questo proposito K. R. POPPER, *The Logic of Scientific Discovery*, cit., p. 268 e ss.

- Occorre evidenziare, in ogni caso, che l'Autore a proposito del *contenuto informativo* delle teorie ha dimostrato come, in verità, i due obiettivi dell'*accrescimento della conoscenza* e dell'*alta probabilità* matematica o logica di una teoria, o di una asserzione qualsiasi, sono essenzialmente *incompatibili*.

Infatti, posto che il *contenuto informativo* della congiunzione di due asserzioni è necessariamente maggiore di quello che si ha considerando le asserzioni singolarmente e che la probabilità dell'asserzione diminuisce con il crescere del suo contenuto, si ha anche che la *probabilità logica o matematica* di una asserzione aumenta con l'aumentare della sua *imprecisione* e viceversa.

- Cfr. a proposito anche K. R. POPPER, *Scienza e filosofia. Problemi e scopi della scienza*, cit., p. 165: "Scrivendo $Ct(a)$ per «contenuto dell'asserzione *a*» e $Ct(ab)$ per il contenuto della congiunzione di *a* e di *b* abbiamo

1) $Ct(a) \leq Ct(ab) \geq Ct(b)$

che contrasta con la legge corrispondente del calcolo delle probabilità:

2) $p(a) \geq p(ab) \leq p(b)$.

dove i segni di disuguaglianza della prima sono invertiti. Prese insieme, queste due leggi, la 1) e la 2), asseriscono che, col crescere del contenuto, decresce la probabilità e viceversa; o, in altre parole, il contenuto cresce col crescere dell'improbabilità. (Naturalmente quest'analisi concorda pienamente con l'idea generale del contenuto logico di un'asserzione, definito come "classe di tutte quelle asserzioni logicamente implicate da essa"....). ... "Questo fatto, in sé banale, ha le seguenti inevitabili conseguenze: se accrescersi della conoscenza significa che operiamo con teorie che posseggono un contenuto sempre in aumento, allora deve necessariamente significare che operiamo con teorie la cui probabilità diventa sempre più piccola (<<probabilità>> nel senso che a questo termine dà il calcolo delle probabilità). Dunque, se ci proponiamo come scopo il progresso o l'accrescersi della conoscenza, non possiamo proporci egualmente di ottenere un'alta probabilità (nel senso del calcolo delle probabilità): questi due scopi sono incompatibili."

¹⁷⁶ K. R. POPPER, *The Logic of Scientific Discovery*, cit., p. 268 e ss.: "The degree of corroboration of a theory which has a higher degree of universality can thus be greater than that of a theory which has a lower degree of universality (and therefore a lower degree of falsifiability). In a similar way, theories of a higher degree of precision can be better corroborated than less precise ones. ... According to my view, the corroboration of a theory - and also the degree of corroboration of a theory which has in fact passed severe tests, stand both, as it were, in inverse ratio to its logical probability; for they increase with its degree of testability and simplicity".

Lo stesso Autore, nella medesima opera, a p. 128, a proposito della semplicità delle asserzioni e del loro grado di falsificabilità afferma: "Above all, our theory explains why simplicity is so highly desirable. ... Simple statements, if knowledge is our object, are to be prized more highly than less simple ones because they tell us more; because their empirical content is greater; and because they are better testable."

precisi; *ii*) consenta di tener conto di più fatti e di spiegare più fatti, in modo più dettagliato; *iii*) abbia superato i controlli che l'altra non sia stata capace di superare; *iv*) abbia consentito di suggerire e superare controlli sperimentali ulteriori rispetto a quelli che prima venivano presi in considerazione e, infine, *v*) abbia consentito di unificare vari problemi che prima di allora non erano stati messi in relazione tra loro.¹⁷⁷

Quest'ultimo profilo, in particolare, acquisisce un rilievo cruciale nel processo di sviluppo della conoscenza e delle scoperte.

È proprio questo tipo di *giudizio scientifico* che svela, in modo nuovo, relazioni esistenti ed apre a nuove possibilità di intervento, d'indagine empirica e, quindi, alla formulazione di nuove ipotesi per la descrizione della realtà¹⁷⁸.

Tuttavia, pur essendo vero che tale descrizione può avvenire sulla base di teorie metodologiche formalmente *equivalenti*, tale equivalenza, in ogni caso, non esclude l'imprescindibile elemento della "*scelta del dominio di eventi da considerare come <<fenomeni>>*"¹⁷⁹.

Sulla base di questi argomenti, ed in considerazione, altresì, del fatto che tutta la

E ancora a p. 402 in merito al grado di corroborabilità di una teoria: "By 'the problem of degree of corroboration' I mean the problem (i) of showing that there exists a measure (to be called degree of corroboration) of the severity of the tests to which a theory has been subjected, and of the manner in which it has passed these tests, or failed them; and (ii) of showing that this measure cannot be a probability, or more precisely, that it does not satisfy the formal laws of the probability calculus."

¹⁷⁷ Così K. R. POPPER, *Scienza e filosofia. Problemi e scopi della scienza*, cit., p. 189. L'autore qui sottolinea che in tale criterio di selezione svolgono un ruolo fondamentale i contenuti delle teorie: "Si ricorderà che il contenuto logico di una asserzione o di una teoria 'a' è la classe di tutte le asserzioni che seguono logicamente da 'a', mentre ho definito il contenuto empirico di 'a' come la classe di tutte le asserzioni-base che contraddicono 'a'. Questa definizione è giustificata logicamente dal teorema che, per quanto riguarda la 'parte empirica' del contenuto logico, il confronto tra contenuti logici e contenuti empirici produce sempre i medesimi risultati, ed è giustificato intuitivamente dalla considerazione che un'asserzione 'a' dice tanto più attorno al mondo dell'esperienza, quante più esperienze possibili esclude (o vieta)."

¹⁷⁸ M. W. WARTOFSKY, *Scientific judgment: creativity and discovery in scientific thought*, in T. NICKLES (a cura di), *Scientific Discovery Case Studies*, Dordrecht, 1980, p. 12 e ss. per il quale: "Judgment is therefore essentially a category of what I would call practical imagination - the capacity to invent alternative modes of action in terms of present possibilities and conditions; or the capacity to invent new conditions beyond present limits."

Tale prospettiva è peraltro confermata anche nello Studio ESTO sopra citato per il quale a p. 23: "... it is by means of inclusive reflective discourse that the regulatory process may elicit creative ideas concerning new technological or policy options, unconstrained by institutional or disciplinary blinkers or preconceptions. Likewise, it is only by means of the unbounded garnering of the insights and possibilities which emerge under different perspectives, that the formal condition of ignorance defined in an earlier section of this Report can progressively be reduced to the more tractable state of uncertainty. These and other means to the 'reduction of intractability' represent an important part of the open-ended social learning..."

¹⁷⁹ H. PUTNAM, *Che cosa è la logica*, Milano 2014, p. 19 e ss.

nostra conoscenza è *congetturale*¹⁸⁰ e che il metodo scientifico è il metodo di teorie con grande contenuto *‘e di ingegnosi e severi tentativi di confutarle’*, la selezione delle pratiche scientifiche che ottengono una conoscenza più *verisimile* si risolve, *‘specialmente dal punto di vista empirico’*, in una competizione tra i *‘contenuti di falsità’* offerto dalle stesse metodologie in confronto¹⁸¹.

*“Non possiamo mai rendere assolutamente certo che la nostra teoria non sia perduta. Tutto ciò che possiamo fare è cercare il contenuto di falsità della nostra teoria migliore. Facciamo questo tentando di confutare la nostra teoria; tentando cioè di controllarla seriamente alla luce di tutta la nostra conoscenza oggettiva e di tutta la nostra ingegnosità. È ovviamente sempre possibile che la teoria possa essere falsa anche se supera tutti questi controlli; ciò è permesso dalla nostra ricerca della verisimiglianza. Ma se essa supera tutti questi controlli allora possiamo avere buon motivo di congetturare che la nostra teoria, che come sappiamo ha un contenuto di verità maggiore del suo predecessore, possa avere un contenuto di falsità non maggiore. E se non riusciamo a confutare la nuova teoria, specialmente in campi in cui il suo predecessore è stato confortato, allora possiamo pretendere che questa sia una delle ragioni oggettive per la congettura che la nuova teoria sia una approssimazione alla verità migliore che la vecchia teoria”*¹⁸².

6. Latitudine ed incisività del sindacato giurisdizionale europeo sulla scelta metodologica.

Alla descritta problematica scientifica attinente alla *‘rilevazione empirica dei fatti della realtà fenomenica’* si aggiunge, poi, quella di ordine giuridico, con essa

¹⁸⁰ Cfr. la teoria della *conoscenza oggettiva* di K. R. POPPER, *Conoscenza oggettiva. Un punto di vista evolucionistico*, Roma, 2015, p. 103 e ss. per il quale, a pagina 108: “... Così non vi è nulla come la certezza assoluta nell'intero campo della nostra conoscenza. Ma la dottrina (b) (‘Affinché un tipo di credenza o uno stato della mente ammonti a più che una ‘mera’ credenza, e sia capace di sostenere la pretesa che ammonti a un elemento di conoscenza, abbiamo bisogno che il credente sia in possesso di ragioni sufficienti per stabilire che l'elemento di conoscenza sia vero con certezza’) identifica la ricerca della conoscenza con la ricerca della certezza. Questa è un'altra ragione per cui essa è la parte più debole della teoria della conoscenza propria del senso comune. Ciò che dobbiamo fare è partire dal fatto che la conoscenza scientifica oggettiva è congetturale, e poi cercare il suo analogo nel campo della conoscenza soggettiva. Quest'analogo può essere facilmente identificato. La mia tesi è che la conoscenza soggettiva è parte di un sistema di adattamento altamente complesso e intricato ma (negli organismi sani) sorprendentemente accurato, e che essa procede in complesso come la conoscenza oggettiva congetturale: col metodo di prova ed eliminazione dell'errore, o per congettura, confutazione e autocorrezione”.

¹⁸¹ K. R. POPPER, *Conoscenza oggettiva*, cit., p.112.

¹⁸² K. R. POPPER, *Conoscenza oggettiva*, cit., p.112 e 113.

strettamente interconnessa, relativa all'individuazione dell'effettivo metro legale nell'ampio ambito tratteggiato dalla *genericità* della terminologia normativa.

Secondo la classificazione ricavata dalla giurisprudenza europea, il descritto carattere impreciso della normativa di settore investe l'Amministrazione del network di controllo integrato europeo di un tipo specifico di discrezionalità, denominata *jurisdictional discretion*¹⁸³.

Dalle caratteristiche precipue di tale tipo di discrezionalità si ricava che la pubblica amministrazione è chiamata ad individuare ed applicare il metro legale in stretta adesione ai criteri logici del modello conoscitivo adottato per l'indagine scientifica.

Anzi, conformemente alle premesse svolte innanzi, è proprio la *ratio* del modello conoscitivo che viene a sostanziare e giustificare l'effettiva implementazione del metro legale.

A ben vedere, infatti, la discussione attorno alla *jurisdictional discretion* viene trattata in ambito giurisdizionale, non tanto come relativa a questioni di diritto, quanto piuttosto come pertinente la sussistenza dei presupposti fattuali che giustificano l'applicazione del paradigma normativo¹⁸⁴.

In considerazione dell'ampio margine operativo attribuito dai Trattati alla Commissione, tradizionalmente, il sindacato giurisdizionale europeo su tale tipo di discrezionalità si concentra ed arresta su tre profili di critica possibile: l'errore manifesto, l'abuso di potere ed il chiaro eccesso dei limiti del potere discrezionale (*manifest error - misuse of power - clear excess in the bounds of discretion*).

In questo paragrafo si vuole tentare di rendere conto sinteticamente dell'incisività del sindacato giurisdizionale prospettabile sulla *jurisdictional discretion* esercitata dall'Amministrazione nel quadro del sistema giuridico integrato nazionale-europeo della *governance* sui medicinali.

Nello specifico, il profilo di critica che si vuole prendere in considerazione è quello circa l'errore manifesto, secondo la lettura datane dalla giurisprudenza europea nei suoi ultimi orientamenti.

¹⁸³ Cfr. P. CRAIG, *op. cit.*, p. 403 e ss. il quale richiama, per il suo emblematico rilievo in merito, *Philip Morris Holland BV v Commission*, C - 730/79, [1980] ECR 2671; sulla tematica della discrezionalità cfr., oltre alla bibliografia richiamata innanzi, in particolare nella letteratura italiana D. DE PRETIS, *op. cit.*, e L. BENVENUTI, *Interpretazione e dogmatica nel diritto amministrativo*, Milano, 2002.

¹⁸⁴ P. CRAIG, *op. cit.*, p. 408.

Questi, invero, sembrano consentire di ipotizzare un sindacato delle operazioni di rilevazione dei fatti, e dei processi ragionativi ad esse sottesi, assai più penetrante di quello degli orientamenti passati.

6.1 Sul controllo giurisdizionale nel sistema integrato nazionale-europeo.

A tale ordine di argomenti, tuttavia, occorre premettere una sintetica considerazione generale di sistema.

Lo scopo di integrazione omogenea dei mercati europei dei medicinali, realizzato anche tramite il descritto binomio imprecisione normativa/discrezionalità amministrativa, rimarrebbe una mera aspirazione se il sindacato giurisdizionale, sulle determinazioni che implicano il tipo di valutazioni in esame, non fosse armonizzato su tutto il territorio dell'Unione¹⁸⁵.

D'altra parte la rilevanza della questione circa la standardizzazione europea del livello di tutela giurisdizionale è stata presa espressamente in considerazione in ambito normativo sia dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, che dal Trattato sull'Unione Europea¹⁸⁶ che la recepisce.

A proposito della garanzia delle posizioni giuridiche ricavabili dal sistema europeo di *governance* sui medicinali, nel quadro dell'ordinamento processuale integrato nazionale-europeo, i principi fondamentali operanti, nel caso in cui non sussista una disciplina europea specifica, sono quelli dell'*equivalenza* e dell'*effettività della tutela*¹⁸⁷.

Il principio di effettività, in particolare, risulta di radicale importanza sia per la dimensione individuale della tutela dei diritti soggettivi e delle altre prospettabili

¹⁸⁵ Cfr. M. P. CHITI, *La tutela giurisdizionale*, in M. P. CHITI (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013, p. 516 e ss.; ma anche S. COGNETTI, *op. cit.*, p. 173 e ss. in merito al sindacato di eccesso di potere in seguito all'applicazione nel nostro ordinamento del principio di proporzionalità e degli altri principi dell'ordinamento europeo.

¹⁸⁶ Cfr. rispettivamente gli articoli 47 della Carta EDU e 19 del Trattato UE.

¹⁸⁷ Secondo questi principi, la diversità del diritto processuale nazionale degli Stati membri è compatibile con il diritto comunitario in quanto non esistano disposizioni europee nella specifica materia. Tuttavia, anche in questo caso, le norme nazionali sono conformi al diritto europeo solo in quanto *i*) le regole processuali degli Stati membri non dispongano discipline meno favorevoli di quelle a tutela di posizioni di diritto nazionale e, in ogni caso, *ii*) tali norme processuali non rendano impossibile o troppo difficile la tutela giurisdizionale delle posizioni giuridiche di derivazione europea (cfr. *Peterbroeck v Stato Belga*, C-312/93, [1995] ECR I-4599; *Upjohn v Licensing Authority*, C-120/97, [1999] ECR I-223; *Trasportes Urbanos y Servicios Generales*, C-118/08, [2010] ECR I-635).

posizioni giuridiche d'interesse, sia per la dimensione di rilievo generale della armonizzazione ed integrazione effettiva del mercato farmaceutico europeo. Tale principio, infatti, è funzionale a garantire una sostanziale omogeneità del grado e della estensione del sindacato giurisdizionale garantito a livello europeo con quello da assicurare a livello nazionale¹⁸⁸.

¹⁸⁸ - È qui impossibile, ne è ricompreso negli obbiettivi di questo scritto, ripercorrere tutte le fasi dell'evoluzione italiana ed inglese circa l'incisività del sindacato giurisdizionale sulla discrezionalità c.d. *tecnica* esercitata dalla PA. Tuttavia, nell'ambito italiano si evidenziano come particolarmente significative in questo ultimo sviluppo verso una standardizzazione integrata europea del controllo giurisdizionale Cons. Stato, Sez. IV, 9 aprile 1999, n. 601 secondo la quale: "Il sindacato giurisdizionale sugli apprezzamenti tecnici può svolgersi, allora, in base non al mero controllo formale ed estrinseco dell'iter logico seguito dall'autorità amministrativa, bensì invece alla verifica diretta dell'attendibilità delle operazioni tecniche sotto il profilo della loro correttezza quanto a criterio tecnico ed a procedimento applicativo. Non è, quindi, l'opinabilità degli apprezzamenti tecnici dell'amministrazione che ne determina la sostituzione con quelli del giudice, ma la loro inattendibilità per l'insufficienza del criterio o per il vizio del procedimento applicativo"; ma anche Cons. Stato, Sez. VI, 20 febbraio 2008, n. 595 secondo la quale: "la Sezione ha inteso abbandonare la terminologia, utilizzata in precedenza, "sindacato forte o debole", per porre l'attenzione unicamente sulla ricerca di un sindacato, certamente non debole, tendente ad un modello comune a livello comunitario, in cui il principio di effettività della tutela giurisdizionale sia coniugato con la specificità di controversie"; e ancora più recentemente Cons. Stato, Sez. III, 2 aprile 2013, n. 1856 ove è statuito che: "questo Consiglio, dopo un'iniziale autolimitazione del proprio scrutinio al solo profilo estrinseco dell'iter logico seguito dalla p.a. nella motivazione del provvedimento, ha riconosciuto successivamente la possibilità di un sindacato intrinseco sulla c.d. discrezionalità tecnica, al fine di vagliare la correttezza del criterio tecnico e del procedimento applicativo prescelto dall'amministrazione.

A questo approdo ermeneutico la giurisprudenza è giunta sulla base del dato obiettivo, difficilmente contestabile, che la p.a., anche nell'accertamento di fatti complessi alla stregua di "concetti giuridici indeterminati" (cd. unbestimmte Rechtsbegriffe) o di "regole tecnico-scientifiche opinabili", debba ispirarsi ad un rigore metodologico e ad una coerenza applicativa che non possono non essere suscettibili di verifica e di controllo da parte del giudice amministrativo, nel loro intrinseco svolgimento, al fine di evitare che la discrezionalità tecnica tramodi in arbitrio specialistico.

Anche materie o discipline connotate da un forte tecnicismo settoriale, infatti, sono rette da regole e principi che, per quanto "elastiche" o "opinabili", sono pur sempre improntate ad una intrinseca logicità e ad un'intima coerenza, alla quale anche la p.a., al pari e, anzi, più di ogni altro soggetto dell'ordinamento in ragione dell'interesse pubblico affidato alla sua cura, non può sottrarsi senza sconfinare nell'errore e, per il vizio che ne consegue, nell'eccesso di potere."

- Per quanto riguarda, invece, l'ordinamento inglese occorre menzionare che il sindacato giurisdizionale sul provvedimento amministrativo discrezionale, secondo tradizione, si è rigidamente esteso soltanto sui profili estrinseci e formali dell'atto, ossia quelli che non incidono né sulla scelta di gestione compiuta dall'Amministrazione né sulle tecniche di registrazione circa i fatti complessi cfr., tra le diverse, *R. v Secretary of State for Trade and Industry ex p. Lonrho Plc* [1989] 1 WLR 525; *Council of Civil Service Unions v Minister for Civil Service* [1985] AC 374; *Secretary of State for Education and Science v Tameside Metropolitan Borough Council* [1977] AC 1014; in particolare, addirittura, secondo una prospettiva elaborata in tale contesto ordinamentale, è necessario che il giudice si astenga dall'applicare standard che si traducano in una limitazione dell'intero complesso di scelte possibili che si possa presumere il potere legislativo abbia inteso attribuire all'Amministrazione cfr. *R. v Boundary Commission ex p. Foot* [1983] QB 600; sulla necessità del carattere ragionevole (*Wednesbury unreasonableness*) della determinazione amministrativa, nel senso che questa venga assunta considerando le questioni rilevanti e tralasciando quelle che non lo sono cfr. la ben nota pronuncia *Associated Provincial Picture Houses Ltd. v Wednesbury Corporation* [1948] 1 KB 223; ma anche successivamente *R (Association for British Civilian Internees Far Eastern Region) v Secretary of State for Defence* [2003] EWCA Civ 473; *R (on the application of Daly) v Secretary of State*

Nel settore dei medicinali, una pronuncia emblematica a questo proposito, peraltro rappresentativa anche della posizione tradizionale sulla revisione giurisdizionale della discrezionalità amministrativa (c.d. *Low Intensity Review*)¹⁸⁹, è quella della Quinta Sezione della Corte di Giustizia europea emessa nella controversia tra la ditta *Upjohn Ltd e The Licensing Authority* del Regno Unito ed altri¹⁹⁰.

La causa, riguardante la revoca di tutte le AIC del medicinale ‘Triazolam’ commercializzato dalla Upjohn, era originata dall’iniziativa della Court of Appeal, dell’Inghilterra e del Galles, la quale aveva sottoposto alla Corte tre questioni pregiudiziali relative all’interpretazione della Direttiva 65/65/CEE e ss. mm. ii.

In particolare, il profilo della pronuncia che occorre evidenziare è quello relativo al primo dei tre profili di critica sollevati dalla Upjohn.

Quest’ultimo, infatti, era diretto ad appurare se, in base alle disposizioni del diritto comunitario vigente, alla Direttiva 65/65/CEE e alle sue successive modificazioni, spettasse al giudice nazionale riscontrare la *correttezza* della determinazione amministrativa dell’Ente di controllo nazionale rispetto alla determinazione che la medesima Autorità avrebbe potuto *ragionevolmente* adottare sulla base degli elementi a sua disposizione.

Secondo la lettura data dalla Corte europea di tale profilo di critica, l’oggetto della discussione, in sostanza, si riassume nella possibilità per il giudice nazionale di *sostituire* la propria valutazione dei mezzi di prova scientifica a quella elaborata dall’Amministrazione nel procedimento di revoca.

State for the Home Department [2001] 2 AC 532; *R v Department of Education and Employment* [1999] EWCA Civ 2100.

¹⁸⁹ Cfr. P. CRAIG, *op. cit.*, p. 409 - 410 e ss., in riferimento a tale posizione, promossa specialmente in passato, l’Autore afferma: “*The ECJ applied the test for review of fact and discretion especially that of manifest error with a very light touch, such that it was difficult for the applicant to succeed. The ECJ would characteristically deal with the allegation of manifest error within a few brief paragraphs and dismiss the claim unless there was some flagrant or egregious error on the face of the decision.*”

¹⁹⁰ *Upjohn v Licensing Authority* cit. ed anche la giurisprudenza ivi richiamata in particolare al punto 32 secondo la quale: “*Va ricordato che, per giurisprudenza costante, in mancanza di disciplina comunitaria in materia, spetta all’ordinamento giuridico interno di ciascuno Stato membro designare i giudici competenti e stabilire le modalità procedurali dei ricorsi giurisdizionali intesi a garantire la tutela dei diritti spettanti ai singoli in forza delle norme comunitarie, sempreché tali modalità non siano meno favorevoli di quelle che riguardano ricorsi analoghi di natura interna (principio dell’equivalenza), né rendano praticamente impossibile o eccessivamente difficile l’esercizio dei diritti conferiti dall’ordinamento giuridico comunitario (principio di effettività)*”.

Questa prerogativa del controllo giurisdizionale, invero, secondo l'interpretazione fornita dall'impresa Upjohn, sarebbe stata imprescindibile per impedire che l'esercizio dei diritti conferiti dall'ordinamento comunitario venisse reso praticamente impossibile, ovvero eccessivamente difficoltoso.

La Corte, tuttavia, dopo aver richiamato il proprio consolidato orientamento circa il limite del sindacato giurisdizionale ai profili summenzionati (*manifest error - misuse of power - clear excess in the bounds of discretion*) circa la discrezionalità amministrativa nel compimento di valutazioni complesse¹⁹¹, come quelle in oggetto, rilevava che né il diritto comunitario né la Direttiva 65/65/CE e ss. mm. ii. impone agli Stati membri, al fine di scongiurare l'impossibilità o l'eccessiva difficoltà dell'esercizio dei diritti di derivazione europea, di predisporre un rimedio giurisdizionale con la possibilità per il giudice nazionale di *sostituire* la propria valutazione degli elementi di fatto e dei mezzi di prova scientifica a quella elaborata dall'Amministrazione¹⁹².

In tale pronuncia, al cuore della questione discrezionale la Corte dedica non più di qualche paragrafo, limitandosi a riferire in merito agli orientamenti consolidati.

Tale sentenza, che come si accennava appartiene all'orientamento della c.d. *Low Intensity Review*, promuove un paradigma armonizzato europeo¹⁹³ del sindacato giurisdizionale sulla discrezionalità assai meno incisivo di quello che ora si crede di poter configurare dalle successive sentenze della medesima Corte e di cui si intende qui di seguito rendere conto.

¹⁹¹ *Upjohn v Licensing Authority*, cit., punto 34 secondo la quale: "Invero, risulta dalla giurisprudenza della Corte che un'autorità comunitaria, allorché è chiamata, nell'esercizio delle sue attribuzioni, a compiere valutazioni complesse, dispone per tale motivo di un ampio potere discrezionale il cui esercizio è assoggettato ad un controllo giurisdizionale limitato, il quale non implica che il giudice comunitario sostituisca la sua valutazione degli elementi di fatto a quella della detta autorità. Talché il giudice comunitario si limita, in casi del genere, ad esaminare l'esattezza sostanziale dei fatti e le qualificazioni giuridiche che questa autorità ne ha desunto e, in particolare, se l'operato di quest'ultima non sia inficiato da errore manifesto o sviamento di potere, o se tale autorità non abbia manifestamente oltrepassato i limiti del proprio potere discrezionale."

¹⁹² *Upjohn v Licensing Authority*, cit., punto 37.

¹⁹³ *Upjohn v Licensing Authority*, cit., punto 35 secondo la quale: "il diritto comunitario non impone che gli Stati membri istituiscano un rimedio giurisdizionale contro le decisioni nazionali di revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio, adottate a norma della direttiva 65/65 e nell'esercizio di valutazioni complesse, comportante un controllo più ampio di quello esercitato dalla Corte in casi analoghi."

6.2 *Evoluzioni del controllo giurisdizionale europeo sulla c.d. jurisdictional discretion.*

Sembra prospettare un tipo differente di revisione giurisdizionale sulla discrezionalità nell'amministrazione di rischio la sentenza del Tribunale europeo di prima istanza emessa nella controversia tra l'impresa *Pfizer* ed il Consiglio dell'UE, nel settembre 2002¹⁹⁴.

La controversia in esame aveva ad oggetto l'annullamento di un regolamento del Consiglio del 1998, sulla base del quale veniva ritirata l'autorizzazione dell'antibiotico *virginiamycin*, un additivo per mangimi animali.

La questione rilevava, in particolare, sotto il profilo della sussistenza dei presupposti scientifici per il ritiro *precauzionale* dell'autorizzazione del composto in ragione del timore che potesse ridurre la resistenza agli antibiotici degli animali e, conseguentemente, anche quella degli esseri umani.

Nonostante faccia appello all'orientamento della *low intensity review*¹⁹⁵, la pronuncia in esame si contraddistingue poiché, in modo innovativo, dedica grande attenzione argomentativa alla dimostrazione della insussistenza dell'errore di fatto contestato dalla ricorrente.

In particolare, pur senza accogliere le posizioni della ditta *Pfizer*, il Giudice europeo sviluppava le proprie argomentazioni sulla questione della sussistenza dei presupposti di fatto in ben 125 paragrafi della sentenza¹⁹⁶.

¹⁹⁴ Sentenza in data 11 settembre 2002 sul caso *Pfizer Animal Health SA v Council* T-13/99, [2002] ECR II-3033 per un'analisi critica della pronuncia cfr. P. CRAIG, *op. cit.*, p. 416.

¹⁹⁵ *Pfizer Animal Health SA v Council*, cit., punto 168 e 169: "... per giurisprudenza consolidata, allorché un'autorità comunitaria è chiamata, nell'esercizio delle sue attribuzioni, a compiere valutazioni complesse, il potere discrezionale di cui gode si applica parimenti, in una determinata misura, alla constatazione degli elementi di fatto alla base della sua azione. Ne deriva, relativamente al caso di specie — nell'ambito del quale spettava alle istituzioni comunitarie procedere ad una valutazione scientifica dei rischi e stimare elementi fattuali di ordine scientifico e tecnico altamente complessi —, che il controllo giurisdizionale relativo all'assolvimento di tale compito da parte delle istituzioni comunitarie deve essere limitato. In tali circostanze il giudice comunitario non può, infatti, sostituire il suo apprezzamento degli elementi di fatto a quello delle istituzioni, alle quali il Trattato ha conferito tale compito in via esclusiva. Egli deve, invece, limitarsi a verificare se l'esercizio da parte delle istituzioni comunitarie del loro potere discrezionale in tale ambito non sia inficiato da errore manifesto o da sviamento di potere, o ancora se le istituzioni comunitarie non abbiano manifestamente oltrepassato i limiti del proprio potere discrezionale".

¹⁹⁶ Nel giustificare la determinazione del Consiglio e della Commissione di discostarsi dalle conclusioni dello SCAN (*Scientific Committee for Animal Nutrition*) il Tribunale europeo si riferiva alla responsabilità politica ed alla legittimazione democratica della medesima Commissione, peraltro soggetta al controllo del Parlamento europeo - cfr. *Pfizer Animal Health SA v Council*, cit., punto 199 e ss.: "Nei limiti in cui l'istituzione comunitaria preferisce discostarsi dal parere, essa è tenuta a

Preme evidenziare, tuttavia, che questa pronuncia non soltanto riconosce, all'Amministrazione comunitaria investita di potere discrezionale, il potere di *“procedere ad una valutazione scientifica dei rischi e stimare elementi fattuali di ordine scientifico e tecnico altamente complessi”*, ma anche le attribuisce espressamente un analogo potere discrezionale, *“in una determinata misura, alla constatazione degli elementi di fatto alla base della sua azione”*¹⁹⁷.

Occorre sottolineare che, portato alle estreme conseguenze, il potere discrezionale così configurato legittima l'Amministrazione a stilare pseudo esplicazioni motivazionali, soggette soltanto al vincolo della mera *coerenza intrinseca*, ovvero della non macroscopica devianza rispetto al paradigma funzionale.

Per le ragioni sopra esposte in merito alle problematiche relative all'individuazione scientifica del rischio, sembra fondato affermare che tale interpretazione della discrezionalità, proprio perché consente la commistione dei profili di riscontro scientifico e di valutazione politica, apre all'Amministrazione la possibilità di predisporre arbitrariamente occasioni per l'implementazione di misure precauzionali, anche con implicazioni limitative del mercato.

In altre parole, il potere discrezionale così concepito, di constatare i fatti secondo un criterio logico di mera coerenza intrinseca, legittima l'Amministrazione a formulare pseudo esplicazioni scientifiche *ad hoc* a fondamento motivazionale delle determinazioni di AIC e di risk management poiché, invero, le consente di determinare autoreferenzialmente, per ogni evenienza, gli elementi della premessa

motivare specificamente la sua diversa valutazione rispetto a quella espressa nel parere, esponendo i motivi sulla base dei quali non vi si conforma. Tale motivazione dovrà essere di un livello scientifico almeno equivalente a quello del parere in questione. In tal caso, l'istituzione può fondarsi vuoi su un parere integrativo del medesimo comitato di esperti, vuoi su altri elementi aventi forza probatoria almeno equivalente a quella del parere di cui trattasi. Nel caso in cui l'istituzione si discosti solo parzialmente dal parere, essa può anche basarsi sulle parti del ragionamento scientifico in esso contenuto che condivide. Ne consegue che la Commissione — e il Consiglio, se, come nel caso di specie, l'atto è adottato da quest'ultimo su proposta della Commissione — può discostarsi dalle conclusioni espresse nel parere scientifico dello SCAN, eventualmente anche basandosi su taluni elementi dell'analisi scientifica contenuta nel parere stesso. Tale conclusione si giustifica anche in forza di considerazioni di principio relative alla responsabilità politica e alla legittimazione democratica della Commissione. Mentre l'esercizio di pubblici poteri da parte della Commissione è legittimato, in forza dell'art. 155 del Trattato CE (divenuto art. 211 CE), dal controllo politico del Parlamento europeo, i membri dello SCAN, benché dispongano di una legittimazione scientifica, non hanno una legittimazione democratica né una responsabilità politica. Orbene, la legittimazione scientifica non è sufficiente a giustificare l'esercizio di pubblici poteri.”

¹⁹⁷ Pfizer Animal Health SA v Council, cit., punti 168 e 169 sopra riportati.

CAPITOLO IV

maggiore dell'inferenza deduttiva¹⁹⁸ su cui può, di conseguenza, strutturare e giustificare, anche con argomenti cogenti, la propria azione di *governance*.

Tale evenienza, invece, viene scongiurata ove sia consentito il controllo della congruità logica della scelta dei caratteri del modello conoscitivo *i*) con lo scopo funzionale della tutela effettiva della salute e, a questa finalità, *ii*) con il criterio della preferenza della metodologia scientifica che permetta la formazione della conoscenza di maggiore corrispondenza con i fatti e, quindi, più vera.

* * *

Segna in modo più marcato l'evoluzione del tipo di sindacato giurisdizionale sulla discrezionalità, sotto il profilo di critica dell'errore manifesto, la sentenza della Grande Sezione della Corte di Giustizia UE del 15 febbraio 2005, nella controversia sorta tra la Commissione e l'impresa Tetra Laval¹⁹⁹, di conferma della pronuncia del Tribunale di prima istanza²⁰⁰.

Anche se espressa in riferimento ad un ambito discrezionale diverso rispetto a quello dell'amministrazione di rischio qui in considerazione, e segnatamente quello relativo alla *governance* della concorrenza tra imprese, tale sentenza propone un ragionamento critico per il quale non si rinvergono argomenti che ne impediscano la spendibilità anche in sede di controllo della *governance* dei medicinali.

Per la loro maggiore utilità ad assicurare l'oggettività del giudizio, invece, pare fondato promuoverne l'applicazione anche al sindacato sul controllo dei farmaci, ove sono in gioco interessi, come quello di tutela della salute, di rilievo ordinamentale indiscutibilmente superiore rispetto a quelli economici²⁰¹.

La sentenza in oggetto appare rivestire particolare pregnanza poiché sviluppa il proprio giudizio di revisione della *jurisdictional discretion* in modo innovativo ed assai penetrante del ragionamento sotteso alla determinazione discrezionale.

Per quanto qui di precipuo interesse, la questione affrontata in tale appello riguardava la *qualità* degli elementi di prova richiesti per fondare legittimamente la decisione della Commissione di dichiarare incompatibile con il mercato comune un'operazione di concentrazione tra imprese.

¹⁹⁸ E con ciò, come si è visto, il dominio di eventi oggetto d'indagine scientifica.

¹⁹⁹ *Commission v Tetra Laval*, C-12/03, [2005] ECR I-987.

²⁰⁰ *Tetra Laval BV v Commission*, T-5/02, [2002] ECR II-4381.

²⁰¹ Cfr. in questo senso tra le varie *Artgodan GmbH v Commission*, T-74, 76, 83-85, 132, 137, e 141/00, [2002] ECR II-4945 punto 173 e la giurisprudenza ivi richiamata.

A questo proposito, la Commissione appellante sosteneva che il Tribunale di prima istanza avesse trasceso il livello di controllo da esso esercitabile in conformità alla consolidata giurisprudenza in merito ed alla normativa sul controllo delle operazioni di concentrazione tra imprese.

Secondo l'interpretazione della Commissione, infatti, un controllo giurisdizionale sull'azione amministrativa diverso da quello estrinseco tradizionale descritto, attinente agli errori manifesti, allo sviamento di potere o a evidenti deviazioni dall'ambito della discrezionalità non sarebbe stato conforme ai principi del diritto dell'Unione²⁰².

Secondo la Corte di Giustizia, invece, la sussistenza di un potere discrezionale in capo all'Amministrazione non impedisce il controllo giurisdizionale dell'*interpretazione* dei dati compiuta dalla Commissione e posta a fondamento della determinazione da essa assunta²⁰³.

Anzi, il potere giurisdizionale di controllo non solo può soffermarsi a sondare la coerenza intrinseca dei dati e del ragionamento amministrativo, ma è chiamato, altresì, a controllare l'*esaustività* dei dati e l'attitudine delle informazioni poste alla base del provvedimento a *giustificare* le conclusioni tratte dall'Amministrazione, tanto più quando queste siano funzionali a fornire previsioni su andamenti causali futuri²⁰⁴.

Dal tenore della pronuncia si ricava che il fulcro del controllo giudiziario della questione sulla discrezionalità ivi trattata, consisteva, non tanto nella intrinseca coerenza, attendibilità ed esattezza degli argomenti forniti con la motivazione provvedimentoale (come si sarebbe potuto configurare secondo l'orientamento della *Low Intensity Review*), quanto piuttosto nel riscontro circa l'effettiva sussistenza dei

²⁰² *Commission v Tetra Laval*, cit., punto 37 e ss.

²⁰³ *Commission v Tetra Laval*, cit., punto 39.

²⁰⁴ Cfr. *Commission v Tetra Laval*, cit., in particolare il punto 39, secondo la quale la presenza di discrezionalità "non implica che il giudice comunitario debba astenersi dal controllare l'interpretazione, da parte della Commissione, di dati di natura economica. Infatti, detto giudice è tenuto in particolare a verificare non solo l'esattezza materiale degli elementi di prova adottati, la loro attendibilità e la loro coerenza, ma altresì ad accertare se tali elementi costituiscano l'insieme dei dati rilevanti che devono essere presi in considerazione per valutare una situazione complessa e se siano di natura tale da corroborare le conclusioni che se ne traggono. Tale controllo è ancor più necessario in quanto si tratti di una analisi prospettica imposta dall'esame di un progetto di concentrazione atto a produrre un effetto di conglomerato".

presupposti epistemologici (*convincing evidence*)²⁰⁵ per fondare legittimamente il provvedimento di *governance*.

Tralasciando la problematica relativa alle plurime attitudini *comprovanti* attribuibili ai diversi elementi di prova, infatti, la Corte di Giustizia si premurava di specificare che un'analisi *prospettica*, come quella oggetto del contenzioso, che riguardasse, quindi, non tanto l'analisi di eventi del passato o del presente, quanto piuttosto la previsione di quelli che si verificheranno in futuro, secondo una maggiore o minore probabilità, “*impone di ipotizzare le varie concatenazioni causa-effetto, al fine di accogliere quelle maggiormente probabili*”²⁰⁶.

Questa pronuncia evidenzia un profilo di analisi nuovo²⁰⁷ della logica sottesa alla determinazione discrezionale, che si crede possa rivestire centrale rilievo anche nel sindacato della *governance* discrezionale sui medicinali.

²⁰⁵ Cfr. *Commission v Tetra Laval*, cit., punto 41.

Presupposti epistemologici, quindi, da identificarsi con quelli che sostanziano le ipotesi poste a fondamento del provvedimento adottato.

Invero, la Corte EU sottolinea che il Tribunale di primo grado non ha inteso imporre un livello o *grado di prova* minimo/necessario per fondare l'azione intrapresa, ma si è limitato ad evidenziare la funzione persuasiva degli elementi probatori i quali, pertanto, devono essere di qualità tale da *sostanziare* razionalmente le conclusioni cui l'Amministrazione è giunta con la sua istruttoria.

²⁰⁶ *Commission v Tetra Laval*, cit., punto 42 e 43: “*Un'analisi prospettica, come quelle indispensabili in materia di controllo delle concentrazioni, deve essere effettuata con notevole attenzione dal momento che non si tratta di analizzare eventi del passato, relativamente ai quali spesso si dispone di numerosi elementi che consentono di comprenderne le cause, e neppure eventi del presente, ma piuttosto di prevedere quelli che si verificheranno in futuro, in base a una più o meno forte probabilità, qualora non sia adottata alcuna decisione volta a vietare o a precisare i presupposti della concentrazione prevista.*

Quindi, l'analisi prospettica consiste nel verificare in che termini un'operazione di concentrazione potrebbe modificare i fattori che determinano lo stato della concorrenza in un determinato mercato onde accertare se ne conseguirebbe un significativo ostacolo a un'effettiva concorrenza. Tale analisi impone di ipotizzare le varie concatenazioni causa-effetto, al fine di accogliere quelle maggiormente probabili.”

²⁰⁷ - Tra le varie successive conformi, sempre in materia di *governance* della concorrenza, cfr. *Sun Chemical Group BV, Siegwirk Druckfarben AG and Flint Group Germany GmbH v Commission* T-281/06, [2007] ECR II-2149, al punto 60; *AstraZeneca AB and AstraZeneca plc v European Commission* T-321/05, [2010] ECR II-2805, al punto 33; *Bertelsmann AG and Sony Corporation of America v Independent Music Publishers and Labels Association (Impala)* C-413/06, [2008] ECR I-4951 ai punti 144 e 145.

- Tra quelle, invece, che appaiono promuovere un giudizio sulla sola coerenza intrinseca della motivazione, anche in considerazione delle posizioni scientifiche contrarie, si segnala in particolare *Artegodan GmbH v Commission*, cit., ai punti 199 e 200 secondo la quale: “*in tale contesto... il giudice comunitario può essere chiamato a esercitare il suo controllo, da una parte, sulla legittimità estrinseca del parere scientifico del CPMP [ora CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use] e, dall'altra, sull'esercizio, da parte della Commissione, del suo potere discrezionale.*

Per quanto concerne il parere del CPMP, il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del comitato. Infatti, il controllo giudiziario si esercita solamente sulla regolarità dei lavori del CPMP, nonché sulla coerenza interna e sulla motivazione del suo parere. A proposito di quest'ultimo aspetto, il giudice è unicamente legittimato a verificare se il parere contenga una motivazione che

Nello specifico, senza addivenire ad una *sostituzione* della valutazione *opinabile* dell'Amministrazione, la sentenza in oggetto penetra nella *dimensione della attendibilità razionale* della scelta circa la *delimitazione del dominio d'indagine amministrativa*, per svolgere il proprio sindacato alla luce di un criterio *oggettivo* di *esaustività*²⁰⁸.

Infatti, posto che nella *governance* dei medicinali ci si trova raramente di fronte ad assunti *dimostrati* e, quindi, assolutamente certi, nella stragrande maggioranza dei casi la funzione della prova, ossia della documentazione circa i profili di *qualità*, di *sicurezza* e di *efficacia* del farmaco, si risolve in un intervento atto a sostanziare progressivamente la validità delle ipotesi poste a fondamento della decisione assunta. E tuttavia, se è vero che *'i fatti si provano in quanto si conoscono per controllare le affermazioni che li riguardano'*²⁰⁹, allora risulta di importanza determinante la

consente di valutare le considerazioni sulle quali esso si basa e se esso stabilisca un nesso comprensibile fra gli accertamenti medici e/o scientifici e le conclusioni cui perviene. A tale proposito, occorre sottolineare che il CPMP è tenuto a indicare, nel suo parere, le principali relazioni e perizie scientifiche sulle quali si fonda, e a precisare, in caso di notevoli divergenze, i motivi per i quali esso si discosta dalle conclusioni delle relazioni o delle perizie delle aziende interessate. Tale obbligo si impone in particolar modo in caso di incertezze di ordine scientifico. Assicurando che la consultazione del CPMP avvenga in contraddittorio e in modo trasparente, tale obbligo garantisce che la sostanza di cui trattasi è stata oggetto di una valutazione scientifica approfondita e oggettiva, basata su un confronto tra le tesi scientifiche più rappresentative e le posizioni scientifiche avanzate dai laboratori farmaceutici interessati."

Per le ragioni sopra esposte, tuttavia, non si vede come un controllo di tal fatta, che si limiti al profilo della mera coerenza intrinseca della motivazione provvedimentoale, possa garantire l'*oggettività* dell'indagine scientifica e assicurarne la non circolarità, in particolare in ragione della descritta asimmetria informativa tra impresa ed Amministrazione.

Più recentemente sulla stessa linea, in materia di ritiro di AIC farmaceutiche per violazioni delle pratiche di buona produzione, cfr. *Acino AG v Commissione Europea* C-269/13, EU:C:2014:225.

²⁰⁸ Cfr. *Commission v Tetra Laval*, cit., in particolare il punto 39 sopracitato: *"...ma altresì ad accertare se tali elementi costituiscano l'insieme dei dati rilevanti che devono essere presi in considerazione per valutare una situazione complessa..."*.

²⁰⁹ F. CARNELUTTI, *La prova civile*, Milano, 1947, p. 50 - 51 secondo il quale: *"A rigore, pertanto, la prova si deve distinguere dal procedimento impiegato per il controllo della proposizione (affermata); la distinzione emerge chiarissima dall'esempio dell'operazione aritmetica: la prova (del risultato) di una operazione si fa mediante un'altra operazione che è la operazione di prova. Così la prova della affermazione intorno alla esistenza di un fatto si fa mediante la conoscenza del medesimo; la conoscenza non è la prova ma dà la prova della affermazione. Da questo lato è giusto riconoscere che oggetto della prova non sono i fatti ma le affermazioni; le affermazioni non si conoscono ma si controllano, i fatti non si controllano ma si conoscono. Avviene però già nel linguaggio comune una trasposizione (traslato) nel significato del vocabolo, per cui prova non designa più soltanto il controllo, ma il procedimento o la attività usata per il controllo; la prova non è più la dimostrazione della esattezza della operazione aritmetica ottenuta mediante un'altra operazione, ma questa operazione medesima; prova non è più il controllo della verità di una affermazione mediante la conoscenza del fatto affermato, ma questa conoscenza stessa quando si ottiene per il controllo della affermazione. Vi è così uno scambio tra risultato e procedimento o attività che risponde, in sostanza, a una funzione intransitiva o transitiva del vocabolo. In questo senso è giusto dire che oggetto della*

ricchezza, la varietà, la completezza e la natura delle informazioni ricavabili dalla motivazione provvedimentale per *congetturare*, a buon motivo, circa il maggior possibile contenuto informativo delle diverse ipotesi presupposte all'indagine conoscitiva sul farmaco da autorizzare²¹⁰, in modo che non ne risulti circoscritto arbitrariamente il dominio dell'investigazione scientifica.

Appare chiaro, pertanto, che il sindacato sulla discrezionalità in esame non può prescindere dal controllo in merito alla scelta dei caratteri del modello d'indagine conoscitiva poiché quest'ultimo, in definitiva, è il solo strumento in grado di fornire *conoscenza*²¹¹ dei fatti e, quindi, *prova* per il controllo della validità delle ipotesi formulate attorno ad essi e poste alla base del provvedimento.

Questo è il motivo per cui appare imprescindibile promuovere, per il controllo sulla scelta dei caratteri della metodologia d'indagine, un criterio logico che tenda, oltre che verso una conoscenza *qualificata* dal punto di vista della cogenza argomentativa, anche, e soprattutto per quanto attiene i profili della sicurezza, verso la formazione di

prova sono i fatti non le affermazioni; i fatti si provano in quanto si conoscono per controllare le affermazioni."

²¹⁰ Come considerato, tali argomenti si rivelano cruciali, in particolar modo, per le indagini tese alla rilevazione dei profili di rischio i quali, peraltro, non necessitano della piena dimostrazione per poter fondare legittimamente i provvedimenti di ordine precauzionale; cfr. tra le varie a proposito *Artegoda GmbH v Commission*, cit., al punto 185 e 192, per la quale: "Secondo una giurisprudenza consolidata, in materia sanitaria, il principio di precauzione implica che, nel caso sussistano incertezze quanto all'esistenza o alla portata dei rischi per la salute delle persone, le istituzioni possono prendere provvedimenti di tutela senza dover attendere che la realtà e la gravità di tali rischi siano pienamente dimostrate" ... "Il principio di precauzione impone infatti di sospendere o di revocare un'AIC in presenza di nuovi dati che suscitano seri dubbi circa la sicurezza o l'efficacia del medicinale di cui trattasi, quando tali dubbi portino a un giudizio sfavorevole del rapporto rischi/benefici di tale medicinale. In tale contesto, l'autorità competente può limitarsi a fornire, conformemente al regime comune di prova, indizi seri e concludenti i quali, senza eliminare l'incertezza scientifica, consentano ragionevolmente di dubitare dell'innocuità e/o dell'efficacia del medicinale."

- Alternativamente al criterio delle gerarchie evidenziarie (c.d. *best evidence* - in termini di cogenza argomentativa, fondamentalmente riconducibile al modello ipotetico-deduttivo dei RCTs), avanzato dal movimento della *Evidence based medicine*, occorre allora promuovere, in particolare per la scoperta dei profili di rischio, una prospettiva di indagine, piuttosto, di stampo induttivo bayesiano, che consenta la rappresentazione di un panorama scientifico più ricco e, quindi, tendenzialmente più completo (*evidence amalgamation*), ancorché criticabile in ragione di una tendenziale minor cogenza argomentativa.

Quest'ultimo modello conoscitivo, infatti, diversamente da quello ipotetico deduttivo, utilizzabile piuttosto per il controllo delle ipotesi ricavate dall'indagine induttiva, apre maggiormente alla possibilità di rilevare nuovi rapporti ed interconnessioni tra problemi scientifici esistenti, ovvero non ancora riscontrati e contribuire così a formulare congetture di contenuto maggiore (cfr. a questo proposito le considerazioni svolte, anche in nota, nel 4° paragrafo del presente capitolo).

²¹¹ Intesa come *conoscenza congetturale* secondo la teoria della *conoscenza oggettiva* di K. R. POPPER, *op. cit.*, p. 104 e ss.

una *conoscenza congetturale* più estesa possibile in termini *oggettivi*, nel senso sopra esposto.

* * *

Secondo questa prospettiva, nella trattazione sulla discrezionalità nella amministrazione del rischio, ha rilievo ancora e suggerisce lo sviluppo di alcune ulteriori precisazioni anche la sentenza del Tribunale europeo di prima istanza, emessa in data 11 luglio 2007, nella controversia T-229/04 sorta tra il Regno di Svezia, ed altri, e la Commissione europea²¹².

La questione originava dalla contestazione del Regno di Svezia circa la legittimità della Direttiva della Commissione n. 2003/112/CE, in data 1 dicembre 2003, con la quale quest'ultima aveva disposto l'inclusione del *Paraquat*, sostanza attiva di uno dei tre erbicidi più diffusi al mondo, nell'elenco dell'Allegato I alla Direttiva 91/414 del 15 luglio 1991, relativo ai prodotti fitosanitari da autorizzare da parte degli Stati membri.

Lo Stato ricorrente, in particolare, contestava la legittimità della Direttiva impugnata sostenendo la violazione della normativa vigente, sotto diversi profili.

La contestazione²¹³, ad ogni modo, era fondamentalmente diretta ad evidenziare una sostanziale lacunosità dell'istruttoria scientifica condotta dall'Amministrazione per valutare i profili di rischio riconducibili al *Paraquat*.

Secondo la prospettazione della Svezia, infatti, tale sostanza costituiva l'elemento attivo più tossico mai inserito nell'elenco dell'Allegato I alla Direttiva 91/414²¹⁴.

Nello specifico, per quanto riguarda le lamentele circa la protezione della salute umana²¹⁵, il Regno di Svezia contestava che la Commissione, nello svolgimento della propria istruttoria, avesse tenuto in debito conto tutti gli studi scientifici pertinenti di cui la medesima avrebbe avuto la disponibilità²¹⁶.

²¹² *Kingdom of Sweden v Commission*, T-229/04, [2007] ECR II-2437.

²¹³ Ed in particolare gli aspetti relativi alla violazione del principio di integrazione, del principio dell'alto livello di protezione della salute umana e del principio di precauzione.

²¹⁴ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punto 57.

²¹⁵ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 129 e ss.

²¹⁶ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 69 - 80 e 144; ma cfr. a questo riguardo anche l'impostazione dell'indice della pronuncia, ECR II-2519 e ss., il quale dopo l'introduzione nel quadro normativo, descrive lo stato delle conoscenze scientifiche attorno al *Paraquat* in un paragrafo appositamente dedicato che comprende ed arricchisce l'ambito d'indagine considerato nella propria istruttoria dall'Amministrazione europea.

Pertanto, rilevava l'*insufficienza probatoria* del dossier scientifico fornito dalla Commissione per trarre legittimamente la conclusione dell'assenza di rischio significativo del *Paraquat* per la salute umana²¹⁷.

Infatti, nonostante due studi, uno guatemalteco ed uno francese, evidenziassero l'inefficacia delle misure protettive ad escludere l'intollerabile esposizione alla sostanza da parte degli operatori agricoli, svariate volte superiore a quella accettabile²¹⁸, la Commissione Scientifica concluse che, secondo la propria opinione, soltanto le persone che non avessero seguito le istruzioni di lavoro avrebbero mostrato livelli di esposizione alla sostanza prossimi al limite di tollerabilità²¹⁹.

A questo proposito, invece, la Commissione sosteneva che il proprio dossier scientifico conteneva *sufficienti* evidenze 'per giustificare l'inclusione del *Paraquat* nell'*Allegato I della Direttiva 91/414*'.²²⁰

Anzi, secondo il punto 151 della pronuncia in esame, che riporta gli argomenti della Commissione, sarebbe esistita "una documentazione scientifica sufficiente a ritenere che, indipendentemente dai rischi potenziali derivanti dall'impiego del *paraquat*, i rischi che sono stati oggetto di valutazione risultavano accettabili, considerata l'introduzione di misure destinate a ridurre gli stessi, quali il divieto per i privati di utilizzare prodotti fitosanitari contenenti *paraquat* e l'imposizione di condizioni di impiego professionali di tale sostanza."²²¹

Da tali argomenti appare chiaro che la differenza delle prospettive della Commissione e dello Stato ricorrente, dipendeva essenzialmente dallo *scopo* attribuito all'indagine scientifica.

È evidente, infatti, che mentre l'Amministrazione reputava tale indagine funzionale a munirla di argomenti '*certi*' e, quindi, in sostanza, intrinsecamente coerenti con le premesse scientifiche selezionate, il Regno di Svezia, essenzialmente, criticava la legittimità di tale operazione evidenziandone l'irrazionalità funzionale rispetto allo scopo di garanzia dell'elevato livello di tutela della salute umana.

²¹⁷ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punto 139.

²¹⁸ AOEL - *Acceptable operator exposure level*. Cfr. *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 69 - 70 e ss.

²¹⁹ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punto 144.

²²⁰ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 145, 150 e 151. Cfr. a proposito delle problematiche di questa prospettiva '*giustificativa*' si rimanda al paragrafo 5 di questo capitolo.

²²¹ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punto 150.

Dopo aver scartato altri studi per la loro esigua riferibilità alle specifiche valutazioni presupposte della Direttiva impugnata, il giudice europeo prendeva atto della lacunosità del procedimento istruttorio e giungeva ad escludere che il *Paraquat* potesse essere incluso nell'Allegato I alla Direttiva 91/414 sulla base degli studi scientifici, guatemalteco e francese, non tenuti in debita considerazione nella *governance* di settore²²².

²²² Cfr. *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 180 e ss. “*Quanto all'affermazione del comitato scientifico, secondo cui solo gli individui che non hanno seguito la procedura di lavoro raccomandata hanno mostrato valori di esposizione prossimi alla soglia, si deve osservare, per quanto concerne lo studio guatemalteco, che tale affermazione non è supportata da alcun elemento del fascicolo. Al contrario, come rilevato al precedente punto 176, l'addendum al rapporto preliminare precisa che gli operatori partecipanti allo studio guatemalteco hanno, in generale, osservato le raccomandazioni e gli standard igienici. Si deve pertanto rilevare che tale studio riferisce di un caso di esposizione problematica al paraquat finanche nel rispetto delle procedure di lavoro raccomandate.*

Alla luce di quanto precede, lo studio guatemalteco risulta essere un serio indizio che consente di dubitare ragionevolmente dell'innocuità del paraquat per gli operatori incaricati della sua applicazione.

Poiché lo studio guatemalteco attesta un livello di esposizione superiore all'AOEL derivante da un impiego del paraquat alle condizioni proposte, non risulta soddisfatto il requisito stabilito al punto C 2.4.1.1 dell'allegato VI, che vieta qualsiasi superamento dell'AOEL.”

E ancora di seguito ai punti 183 e ss.: “*Per quanto riguarda, in secondo luogo, lo studio francese, occorre sottolineare, innanzitutto, che quando la Commissione ha prodotto tale studio nell'ambito delle misure di organizzazione del procedimento è risultato che tale documento non rappresenta tanto uno studio sul campo, quanto una valutazione, ad opera della Commissione francese di studio della tossicità (in prosieguo: la «CST»), sull'esposizione degli operatori al paraquat, come risultante da vari studi. Così, la CST ha valutato l'esposizione degli operatori nel caso di un trattamento con paraquat effettuato con un trattore. Tale valutazione ha preso in considerazione i calcoli di esposizione realizzati in base ad un modello matematico, nonché uno studio sul campo realizzato negli Stati Uniti. La CST ha parimenti valutato l'esposizione degli operatori nel caso di un trattamento con paraquat effettuato mediante un'attrezzatura di polverizzazione a spalla. Tale valutazione ha preso in considerazione i calcoli di esposizione realizzati in base ad un modello matematico nonché gli studi cingalese, guatemalteco e spagnolo. A conclusione dello studio francese, la CST ha emesso un parere nel quale precisa di «mantenere un parere sfavorevole quanto all'autorizzazione dei preparati a base di paraquat per tutti gli usi che richiedono il ricorso ad un trattamento mediante attrezzatura di polverizzazione a spalla». Essa aggiunge che «prospetta un parere favorevole quanto all'autorizzazione dei preparati a base di paraquat per gli usi che richiedono esclusivamente il trattamento delle colture mediante un trattore».*

Orbene, deve osservarsi che la direttiva impugnata vieta le applicazioni con attrezzatura a spalla e a mano esclusivamente nel «giardinaggio domestico», cosicché sono consentite le applicazioni con attrezzatura a spalla al di fuori del «giardinaggio domestico», e ciò ancorché queste siano oggetto di un parere sfavorevole della CST nell'ambito dello studio francese.

Poiché la Commissione ha affermato che lo studio francese aveva rivestito un ruolo importante nella sua decisione di iscrivere il paraquat nell'allegato I della direttiva 91/414, ai fini del presente procedimento occorre rilevare che la conclusione di tale studio di dare parere sfavorevole agli impieghi che richiedono l'utilizzo di un trattamento con polverizzatore a spalla, rappresenta un serio indizio per dubitare ragionevolmente dell'innocuità del paraquat quando viene impiegato in siffatta maniera.

Alla luce di quanto precede, devono essere accolte le censure basate, rispettivamente, su un'esposizione superiore all'AOEL e sull'insufficiente valore probatorio del dossier per ammettere l'iscrizione del paraquat nell'allegato I della direttiva 91/414.”

Anche per la pronuncia in esame, si ricava che il fulcro del sindacato giurisdizionale sulla questione di discrezionalità attiene, non tanto la coerenza intrinseca della motivazione fornita dall'Amministrazione, come, invece, avrebbe preteso la Commissione, quanto piuttosto l'eshaustività dell'istruttoria per escludere la sussistenza di elementi *indiziari* utili a formare un ragionevole dubbio circa l'innocuità del *Parquat*.

Si crede, invero, che tali argomenti relativi alla completezza dell'istruttoria scientifica valgano anche per lo specifico ambito relativo alla *governance* dei prodotti medicinali.

E ciò nonostante il diverso criterio che deve sovrintendere la conseguente decisione autorizzativa nei due differenti ambiti dell'amministrazione di rischio per i quali, mentre nel primo settore il riferimento decisionale è diretto alla *sicurezza oltre ogni ragionevole dubbio*²²³, nel secondo il riferimento è alla descritta valutazione *rischio/beneficio* favorevole, per la quale i concetti di nocività ed effetto terapeutico hanno soltanto un significato reciproco²²⁴.

Infatti, come si è visto sopra, l'indagine scientifica relativa alle dimensioni dei due profili, quello della *qualità*, della *sicurezza* e della *efficacia* e quello del *rischio*, sono connessi in modo tale da risultare inscindibili, nel senso che le deficienze dell'indagine circa il primo profilo si riverberano, necessariamente, sul secondo.

Da tale circostanza, in verità, si ha che tutta l'analisi scientifica presupposta all'AIC dei farmaci è analisi che rientra, o che comunque riverbera i propri effetti, nell'ambito della amministrazione del rischio riconducibile al medicinale, il cui

²²³ *Kingdom of Sweden v Commission*, cit., punti 160 e ss., in particolare 169 e 170: "L'art. 5, n. 4, della direttiva 91/414, secondo il quale l'iscrizione di una sostanza attiva nell'allegato I può essere subordinata a talune restrizioni d'impiego, fa sì che sia consentita l'iscrizione di sostanze che non rispondono ai requisiti di cui all'art. 5, n. 1, di questa stessa direttiva, purché siano imposte talune restrizioni atte ad escludere gli impieghi problematici della sostanza di cui trattasi.

Poiché tale disposizione risulta essere un temperamento dell'art. 5, n. 1, della direttiva 91/414, occorre interpretarla alla luce del principio di precauzione. Di conseguenza, prima dell'iscrizione di una sostanza nell'allegato I della direttiva 91/414 dev'essere dimostrato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che le restrizioni all'impiego della sostanza di cui trattasi consentono di garantire un impiego della stessa che sia conforme ai requisiti stabiliti dall'art. 5, n. 1, della direttiva 91/414."

²²⁴ Cfr. il più volte richiamato Considerando 7 della Direttiva 2001/83/CE per il quale: "I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale"

regime amministrativo è essenzialmente funzionale a garantire l'elevato livello di tutela della salute in conformità al principio di precauzione²²⁵.

Pare fondato sostenere, pertanto, che la diversità del criterio decisionale dei due ambiti in considerazione non consente di legittimare, per il settore farmaceutico, un'istruttoria conoscitiva deficitaria poiché, in entrambe le occasioni di *governance*, è necessario che venga garantito l'elevato livello di tutela della salute umana il quale non può che presupporre una investigazione esaustiva della questione scientifica in esame.

E questo a maggior ragione ove si tratti d'indagini finalizzate specificamente alla scoperta dei profili di rischio.

* * *

Nel settore specifico dei prodotti medicinali, a favore di istruttorie scientifiche *esaustive* orientate verso un criterio *oggettivo*, di corrispondenza coi fatti, e nell'ottica strumentale della funzione di tutela e promozione della salute, si richiama la pronuncia del Tribunale I grado²²⁶, in data 14 dicembre 2011, nella controversia T-52/09 tra la società *Nycomed Danmark ApS* e l'EMA.

Per quanto qui di precipuo interesse, la questione originava dalla decisione di quest'ultima di rigettare la domanda della ricorrente di essere esonerata dall'obbligo di presentare i risultati di un piano di indagine pediatrica in relazione all'agente diagnostico *Imagify*.

Tale prodotto, un agente di visualizzazione tramite ultrasuoni per l'ecocardiografia (*perfluorobutano*), avrebbe presentato il vantaggio, rispetto ad altre sostanze, di essere innocuo poiché nelle operazioni diagnostiche non avrebbe comportato per i pazienti alcuna esposizione alle radiazioni.

A sostegno della legittimità della propria istanza di esonero la ricorrente aveva invocato, in particolare, l'applicazione degli articoli 13, par. 1, e 11, par. 1 lett. b) del

²²⁵ Questo non nel senso per cui si intende promuovere anche per tale contesto di *governance* il criterio decisionale dell'*oltre ogni ragionevole dubbio*, che risulta espressamente escluso dal tenore della normativa più volte richiamata, quanto piuttosto per evidenziare la necessità che la valutazione, per poter sostanziare il provvedimento adottato secondo la razionalità della funzione di tutela, sia fondata su un'investigazione scientifica la più esaustiva possibile.

Cfr. sul c.d. *livello* di prova richiesta per l'adozione di provvedimenti precauzionali in materia farmaceutica di recente *Acino AG v Commissione Europea*, C-269/13, EU:C:2014:225, pur non soddisfacente nell'impianto motivazionale.

²²⁶ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA) T-52/09*, [2009] ECR II-43.

CAPITOLO IV

Regolamento n. 1901/2006/CE²²⁷, relativo ai medicinali per uso pediatrico, sostenendo che l'*Imagify* era utile al riscontro di malattie delle arterie coronarie proprie soltanto della popolazione adulta²²⁸.

In considerazione del fatto che, invece, l'agente diagnostico in oggetto poteva essere impiegato anche per la diagnosi di altre malattie rilevabili nella popolazione pediatrica, il Comitato pediatrico, nel proprio primo parere, in data 19 settembre 2008, raccomandava all'EMA di rifiutare la deroga richiesta dalla *Nycomed*.

Tale parere si fondava, in particolare, sul presupposto che quest'ultima avesse limitato, a torto, la portata della propria domanda di deroga alla diagnosi delle malattie delle arterie coronarie²²⁹.

Successivamente, in data 20 ottobre 2008, la ditta resistente presentava un'istanza per ottenere un nuovo parere del Comitato pediatrico specificando, da un lato, *“che spettava al richiedente definire la portata dell'indicazione del medicinale oggetto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e, dall'altro, che il comitato pediatrico non aveva il potere di esigere una modifica della medesima.”*²³⁰

Gli assunti della ricorrente erano successivamente contestati nel rapporto del coordinatore del Comitato pediatrico dell'EMA, poi peraltro confermato dal relatore del medesimo organo di consulenza²³¹.

²²⁷ A tenore del quale, ai fini dell'ottenimento dell'AIC di medicinali a norma dell'art. 6 della Direttiva 2001/83/CE, *“una deroga alla presentazione delle informazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 1, lettera a) (ossia ‘i risultati di tutti gli studi eseguiti e i dettagli di tutte le informazioni raccolte conformemente al piano d'indagine pediatrica approvato’) può essere concessa per medicinali specifici o classi di medicinali se esistono dati che dimostrano una delle situazioni seguenti: ... b) la malattia o l'affezione a cui è destinato il medicinale specifico o la classe di medicinali si verifica solo nelle popolazioni adulte; ...”*

²²⁸ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., ove nella parte in fatto al punto 5 è specificato che la *Nycomed* *“a sostegno della sua domanda, ... ha indicato che tale agente di visualizzazione tramite ultrasuoni era finalizzato a diagnosticare malattie delle arterie coronarie che si verificano soltanto nella popolazione adulta. Pur ammettendo che i processi fisiopatologici che conducono allo sviluppo di malattie delle arterie coronarie iniziano fin dalla prima infanzia, essa deduce che nei bambini tali malattie hanno solamente il carattere di affezioni cliniche nascenti e riguardano, essenzialmente, soltanto i soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare o da diabete «mellito» del tipo 1. Peraltro, essa ha sottolineato che, persino presso queste due popolazioni di pazienti pediatrici ad alto rischio, i segni e sintomi clinici, quali dolori pettorali, respiro affannoso o ancora l'angina pectoris e l'infarto miocardico, non si manifestano prima dell'inizio dell'età adulta.”*

²²⁹ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 8.

²³⁰ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 9.

²³¹ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 56, che riporta il tenore letterale di tale rapporto *“[L]’ecocardiografia realizzata con [l’agente Imagify] viene proposta dal richiedente come metodo destinato a rivelare anomalie/difetti di perfusione miocardica. Le possibili cause di tali anomalie possono risiedere in diverse patologie cardiache che si verificano*

Conclusivamente, sulla base del secondo parere negativo, l'EMA respingeva la domanda di deroga, con provvedimento in data 28 novembre 2008, poi oggetto dell'impugnazione.

Su tali presupposti di fatto, ed in considerazione del quadro normativo pertinente per la soluzione della causa in esame, il Giudice adito focalizzava la propria attenzione sulla problematica relativa alla mancanza di medicinali adatti alla popolazione pediatrica.

Tale problematica era evidenziata dalla circostanza che oltre il 50% dei medicinali somministrati ai bambini in Europa, alla data della pubblicazione del Regolamento n. 1901/2006/CE, non aveva ottenuto un'autorizzazione in tal senso e non era stato oggetto di appropriate sperimentazioni²³².

A tale questione il Giudice europeo riconduceva altre connesse problematiche di primario rilievo.

Tra esse la mancanza di informazioni sul dosaggio correlato all'aumento dei rischi di reazioni avverse, la non disponibilità dei progressi terapeutici così come di adeguati preparati e modalità di somministrazione e impiego per la popolazione pediatrica.

Il Tribunale riconosceva che il mercato, da solo, non si era rivelato capace di promuovere sufficientemente la ricerca e lo sviluppo dei medicinali pediatrici.

A questo proposito rilevava che il Regolamento n. 1901/2006/CE aveva introdotto il vincolo per le imprese farmaceutiche di prevedere sistematicamente, redigendo *piani d'indagine pediatrica*, la possibilità di un utilizzo dei medicinali da esse sviluppati anche dalla popolazione pediatrica²³³ e consentendo la deroga di tale vincolo

tanto nei bambini quanto negli adulti. Tra queste anomalie non si rinviene soltanto l'arteriosclerosi coronaria, ma anche difetti cardiaci congeniti, anomalie coronarie, cardiomiopatie, problemi coronari consecutivi ad un intervento chirurgico per difetti cardiaci congeniti e problemi cardiaci avuti in seguito ad una vasculite, quale la sindrome di Kawasaki. È evidente che il fine strategico del richiedente è di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione specifica della diagnosi delle malattie delle arterie coronarie unicamente nell'adulto, indubbiamente in quanto si tratta della causa più frequente delle anomalie della perfusione miocardica nell'adulto. Poiché le anomalie della perfusione miocardica esistono effettivamente nella popolazione pediatrica, il regolamento non consente di concedere una deroga, con la motivazione che una delle affezioni sottese, ossia le malattie delle arterie coronarie, non si verifica nei bambini"

²³² *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 39 e ss.

²³³ Cfr. l'art. 2, n. 2 del Regolamento n. 1901/2006/CE per il quale: "*«piano d'indagine pediatrica»: programma di ricerca e sviluppo che mira a garantire che siano generati i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale può essere autorizzato per uso pediatrico»*"

A questo proposito, tuttavia, occorre riportare ciò che dispone il Considerando 4 del medesimo Regolamento per il quale: "*Il presente regolamento mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico, a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica*

esclusivamente in costanza delle evenienze tassativamente previste dal medesimo Regolamento.

A prescindere del fatto che il medicinale in oggetto venisse sviluppato dalla Nycomed soltanto ad uso diagnostico e, quindi, solo indirettamente terapeutico, il Tribunale europeo proseguiva ponendo in evidenza che il fulcro della problematica consisteva nel determinare se *‘la destinazione di un medicinale debba essere valutata oggettivamente, previa considerazione delle sole proprietà di tale medicinale, o se essa corrisponda all’indicazione diagnostica definita dal promotore del medicinale in esame, rivestendo quindi carattere soggettivo.’*²³⁴

Proseguiva ancora il Giudice di prima istanza esponendo che: *“nel primo caso, un medicinale ad uso diagnostico dovrebbe essere considerato come destinato alla diagnosi di qualsiasi malattia o affezione associata ad un segno che è atto ad individuare. Nel secondo caso, l’indicazione definita dal promotore del medicinale sarebbe vincolante; un medicinale non potrebbe essere considerato destinato alla diagnosi di malattie o affezioni diverse da quelle corrispondenti all’indicazione prescelta dal suo promotore.”*

In conclusione il Tribunale decideva nel senso che l’Amministrazione, coerentemente con la funzione di tutela dell’interesse generale al miglioramento delle cure mediche della popolazione pediatrica²³⁵, nel definire in senso oggettivo la destinazione del medicinale e nell’individuare l’ambito d’indagine che deve accompagnare l’investigazione sul prodotto farmaceutico, non è vincolata dalla indicazione (terapeutica o diagnostica) fornita dal richiedente ma deve determinarsi in relazione alle proprietà e caratteristiche oggettive del farmaco sperimentale²³⁶.

siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata, e di un’autorizzazione specifica per l’uso pediatrico, nonchè a migliorare le informazioni disponibili sull’uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche. Tali obiettivi dovrebbero essere realizzati senza sottoporre la popolazione pediatrica a sperimentazioni cliniche non necessarie e senza ritardare l’autorizzazione di medicinali destinati a popolazioni diverse da quella pediatrica.”

²³⁴ Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA), cit., punto 52

²³⁵ Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA), cit., punti 91 e 92.

²³⁶ Inoltre, nell’accogliere la posizione a favore dell’oggettività della valutazione in esame il Giudice europeo statuiva che *“nell’ambito di un approccio teleologico, ... la tesi della ricorrente, ove venisse accolta, darebbe alle imprese farmaceutiche la possibilità di aggirare facilmente gli obblighi ad esse imposti dal regolamento n. 1901/2006. Infatti, per beneficiare di una deroga a tali obblighi, sarebbe sufficiente restringere adeguatamente l’ambito dell’indicazione dei medicinali da esse elaborati. In particolare all’impresa che abbia ideato un medicinale idoneo ad individuare un segno evocatore di malattie che colpiscono sia la popolazione adulta che quella pediatrica basterebbe soltanto proporre un’indicazione dal cui ambito sia esclusa la popolazione pediatrica per beneficiare, in modo certo, di*

Sempre secondo il Giudice europeo, l'indicazione contenuta nell'istanza di deroga alla presentazione del piano d'indagine pediatrica, lungi dal non ricoprire alcun rilievo in sede istruttoria e dal non dover essere presa in considerazione dall'Amministrazione, costituisce invece necessariamente il '*punto di partenza della valutazione*' dell'organo consultivo²³⁷.

Ad ogni modo, tale indicazione non vincola affatto l'Amministrazione all'ambito di indagine approntato dal richiedente e le consente, sulla base di *dati oggettivi scientificamente giustificati*, di richiedere integrazioni istruttorie²³⁸.

In appendice²³⁹ agli argomenti così sviluppati, proseguendo la trattazione delle altre critiche svolte dalla ricorrente circa la violazione dei principi della certezza del diritto e dello Stato di diritto, il Tribunale rilevava che l'Amministrazione, quando si trova ad adottare le determinazioni nel contesto dell'art. 11, n. 1 lett. b) del Regolamento 1901/2006, non è investita di un potere discrezionale poiché tali decisioni, secondo medesimo organo giurisdizionale, "*rientrano nell'esercizio di una competenza vincolata e non di un potere discrezionale. Infatti, previo esame del parere motivato del comitato pediatrico, che si limita a procedere ... ad un accertamento dei fatti, fondato su dati oggettivi scientificamente giustificati, l'EMA è tenuta a concedere la deroga richiesta se ricorrono i presupposti previsti a tal fine. In caso contrario, essa è tenuta a negarla.*"

Per le ragioni sopraesposte, tuttavia, sembra lecito ritenere che una certa interpretazione del vincolo cui si riferisce l'Autorità giurisdizionale esponga la

una deroga. Orbene, in una siffatta eventualità, non si sarebbe posto fine alla mancanza di medicinali, perlomeno ad uso diagnostico, adatti alla popolazione pediatrica, mentre questo è uno degli obiettivi perseguiti dal regolamento n. 1901/2006".

²³⁷ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 65.

²³⁸ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punto 67: "*... a differenza dell'interpretazione della disposizione pertinente, proposta dalla ricorrente, l'interpretazione adottata nella decisione impugnata consente al comitato pediatrico di dichiarare, mediante un parere motivato e fondato su dati oggettivi scientificamente giustificati, che il medicinale ad uso diagnostico di cui trattasi consente di individuare un segno che può essere associato, non soltanto alle malattie o affezioni menzionate nell'indicazione proposta dal suo promotore, ma anche a una o più malattie o affezioni diverse che si verificano, segnatamente, nella popolazione pediatrica. In un caso del genere, l'EMA è tenuta a respingere la domanda di deroga, a meno che il richiedente non riesca, nell'ambito del procedimento amministrativo istituito dal regolamento n. 1901/2006, a confutare tale tesi dimostrando dinanzi al comitato pediatrico, in base a dati oggettivi, che il medicinale di cui trattasi consente unicamente di individuare segni imputabili a malattie o affezioni che si verificano soltanto nella popolazione adulta.*"

²³⁹ *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)*, cit., punti 97 e ss. e 101 - 105.

CAPITOLO IV

governance al rischio di arbitrarietà, quanto meno quella derivante da motivazioni che, pur intrinsecamente coerenti, si fondono su ragionamenti di tipo circolare.

Come si è visto, invero, l'accertamento dei fatti, lungi dal costituire una semplice operazione di rilevazione meccanica, con esiti incontrovertibili, dipende per gran parte non solo dalla selezione del dominio dei fenomeni oggetto di studio e dai caratteri delle metodologie d'indagine scientifica, ma anche dagli scopi concreti per i quali tali metodiche vengono applicate e che, in definitiva, ne sostanziano la razionalità funzionale.

Tale circostanza, in ultima analisi, è confermata ulteriormente anche dal fatto che lo stesso parere del Comitato pediatrico relativo '*all'accertamento dei fatti sulla base di dati oggettivi scientificamente giustificati*' può anch'esso essere oggetto di riesame e di integrazione ad iniziativa del medesimo richiedente²⁴⁰.

²⁴⁰ Cfr. il combinato disposto dall'articolo 11 e dall'articolo 25 del Regolamento n. 1901/2006/CE, relativi alla deroga dell'obbligo di presentazione del *piano d'indagine pediatrica*.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dopo la descrizione critica del sistema di controllo europeo di prima autorizzazione dei medicinali, con gli argomenti trattati in questo studio si sono voluti porre in evidenza alcuni dei più delicati profili operativi dell'attività di *governance* dei prodotti medicinali.

Da un lato si sono rilevate le asperità interpretative del dato normativo vago per trarne un criterio di controllo giurisdizionale effettivo e non di stile.

Dall'altro si sono considerate le difficoltà di ordine metodologico-scientifico attinenti le operazioni di *accertamento dei fatti* della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, che si crede non possano mai essere separate né dalle finalità che si perseguono né dalle concezioni presupposte che le riguardano, anche di ordine filosofico.

Ciò che, in particolare, si spera di aver posto in evidenza è la necessità di poter svolgere un controllo analitico degli elementi dell'indagine scientifica e delle decisioni amministrative che la accompagnano e seguono.

Tali giudizi e scelte sulle metodologie d'indagine, infatti, lungi dal costituire mera applicazione meccanica del dettato normativo, forniscono invero il contenuto operativo/effettivo della disposizione giuridica indeterminata (ossia il contenuto della premessa maggiore dell'inferenza deduttiva condizionata da applicarsi dall'Amministrazione) che viene a realizzare i propri effetti autorizzativi, o di diniego, esclusivamente in relazione al *dominio d'eventi* da ritenersi rilevante secondo i criteri metodologici prescelti.

Come si è argomentato, invero, all'individuazione dei caratteri del modello sperimentale corrisponde essenzialmente la determinazione di gran parte della premessa maggiore dell'inferenza deduttiva per l'esplicazione dei *fatti* su cui poi, necessariamente, viene a svilupparsi anche il *giudizio* deduttivo di *governance* per il rilascio dell'istanza di AIC, così come l'eventuale adozione delle misure precauzionali '*necessitate*'.

Questi argomenti sottolineano il rilievo determinante che le scelte circa le metodologie d'indagine assumono nell'esercizio del potere di *governance* ed

evidenziano, altresì, la conseguente necessità del loro controllo giurisdizionale analitico.

Questo, in particolare, sembra necessitato per il riscontro non soltanto della loro rispondenza ad un criterio di logicità intrinseca ma, soprattutto, affinché tale logicità sia conforme alla funzione di garanzia di tutela della salute umana, da perseguirsi, già in sede istruttoria, secondo il principio prudenziale di precauzione¹.

Proporre una revisione giurisdizionale che si arresti, invece, alla dimensione della logicità intrinseca delle determinazioni equivarrebbe, come si è argomentato, a sottrarre tali scelte metodologiche al controllo circa la loro rispondenza alla funzione cui sono preposte, legittimandone eventualmente l'arbitrarietà.

In tale evenienza, infatti, i provvedimenti di *governance* ben potrebbero fondarsi su pseudo esplicazioni scientifiche formulate *ad hoc*, redatte secondo criteri *sostanzianti* in conformità a logiche ed esigenze emergenziali le quali, pur intrinsecamente coerenti, siano ciononostante mute sul *perché* la determinazione di AIC, o di rigetto, *non potrebbe essere che quella assunta* in rapporto a tutta la conoscenza ottenibile dall'implementazione delle diverse metodologie disponibili.

E, tuttavia, maggiore il controllo che ci si propone, maggiore di conseguenza è la necessità di discernere i differenti ambiti cui ricondurre i plurimi criteri applicabili in queste operazioni decisionali e d'indagine.

Se è vero, come si crede, che i momenti di indagine circa la sicurezza e l'efficacia del medicinale e di *risk assessment*, così come quello decisionale di *risk management*, assumono necessariamente sia un connotato squisitamente *razionale* che uno, invece, di colore *politico*, tale circostanza, in ogni caso, non può risolversi a detrimento della garanzia dell'elevato livello di tutela della salute umana prevista nel Trattato.

¹ Questo a maggior ragione ove si rammenti che le indagini scientifico-statistiche, siano esse sviluppate secondo il modello frequentista o bayesiano, non presentano elementi di *logica pura* che possano essere disgiunti dai presupposti decisionali che connotano il modello applicato e che determinano la conoscenza ricavabile con lo studio - J. SPRENGER, *Statistics between inductive logic and empirical science*, in *Journal of Applied Logic*, 7, 2009, p. 239–250.

A prescindere dal modello applicato, esiste sempre, presupposta all'indagine, una dimensione decisoria che influenza lo studio e che è interconnessa sia con lo scopo istituzionale dell'indagine che con l'identificazione del problema scientifico da investigare (*dominio d'eventi oggetto di studio*) cfr. anche I. M. COPI, C. COHEN, *Introduzione alla logica*, Bologna, 1999, p. 538 e ss.

In particolare, le esigenze di *progresso* ed unificazione del mercato europeo sottese a tali operazioni non dovrebbero mai giustificare indagini scientifiche consapevolmente parziali o lacunose, quand'anche queste ultime, indirettamente, pervengano a giustificare momentanee sinergie economiche ed istituzionali.

Un ordinamento che legittimasse dinamiche di tal fatta difficilmente potrebbe dirsi a favore delle persone, anche, e soprattutto, di quelle delle prossime generazioni².

Le maggiori difficoltà a questo proposito, allora, si hanno nell'assicurare un bilanciamento sostenibile tra le istanze di preservazione dei beni esistenti e le finalità di miglioramento delle condizioni di salute per la società, anche di fronte alle sfide sanitarie poste dai massicci flussi migratori nel continente europeo dall'Africa e dal Medioriente³.

A sua volta, questo bilanciamento presenta ulteriori ostacoli non soltanto nel suo carattere interdisciplinare, comportante la combinazione delle molteplici prospettive scientifiche, essenzialmente descrittive, con quella giuridica, di carattere invece prescrittivo, ma anche nella delimitazione dell'ambito di indagine e nella scelta dei profili critici da includere nelle valutazioni amministrative per il rilascio delle AIC dei medicinali nel mercato europeo.

In letteratura, a tal proposito, si è rilevato come una diminuzione del margine di *non-conoscenza* intrinseco nella valutazione scientifica del rischio possa aversi attraverso la considerazione, nell'istruttoria, delle plurime voci, anche di quelle minoritarie, che possano influire nella c.d. *social learning*⁴.

² Cfr. H. JONAS, *Philosophical Reflections on Experimenting with Human Subjects*, in *Daedalus*, Vol. 98, 2, 1969, p. 219 - 247, in particolare p. 229 e ss.: “*The more optional goal of pushing forward is also more exacting. We have this syndrome: Progress is by our choosing an acknowledged interest of society, in which we have a stake in various degrees; science is a necessary instrument of progress; research is a necessary instrument of science; and in medical science experimentation on human subjects is a necessary instrument of research: Therefore, human experimentation has come to be a societal interest.*

The destination of research is essentially melioristic. It does not serve the preservation of the existing good from which I profit myself and to which I am obligated. Unless the present state is intolerable, the melioristic goal is in a sense gratuitous, and not only from the vantage point of the present. Our descendants have a right to be left an un plundered planet; they do not have a right to new miracle cures. We have sinned against them if by our doing we have destroyed their inheritance—which we are doing at full blast; we have not sinned against them if by the time they come around arthritis has not yet been conquered (unless by sheer neglect)”.

³ Cfr. B. CATALLO, *Il diritto alla salute nel contesto delle migrazioni e la protezione sussidiaria: l'orientamento della Corte di Giustizia dell'Unione europea nella sentenza c-542/13 del 18 dicembre 2014*, in *Diritto Pubblico comparato ed Europeo On line*, 2, 2015.

⁴ Rapporto ESTO, al Punto 7: “*it is by means of inclusive reflective discourse that the regulatory process may elicit creative ideas concerning new technological or policy options, unconstrained by*

Anch'esse, in effetti, consentono di arricchire il panorama valutativo di molte delle variabili del caso concreto, e quindi di apprezzarne la portata in modo maggiormente esaustivo.

Come si è illustrato, infatti, è proprio la valorizzazione delle diverse ed opposte prospettive scientifiche sulla medesima questione che consente di formulare ipotesi nuove sulla possibile interrelazione tra problematiche apparentemente distinte, e così suggerirne diversi approcci risolutivi.

Emerge in tal modo un più ricco panorama scientifico per l'indagine, la cui consistenza è rimodulata sull'apporto delle diverse discipline e dei diversi saperi sul campo.

Ogni disciplina, con il suo metodo conoscitivo e di indagine, promuove determinate istanze e diventa interlocutore in quella fitta trama di dialogo tra saperi e metodi contrapposti che è il progresso scientifico.

Appare oggi sempre più imprescindibile dover tener conto di tale diversità, soprattutto in considerazione della circostanza, ormai nota, che le indagini scientifiche in questo settore, lungi dal potersi qualificare come *oggettive* in senso assoluto, sono modulate sui presupposti decisionali che connotano il modello statistico applicato e che determinano *la* conoscenza ricavabile con lo studio⁵.

Se la valorizzazione delle opposte prospettive reca con sé anche il rischio di una polarizzazione e di un arroccamento sulle rispettive posizioni, è nondimeno l'unico che consente un confronto inclusivo ed istituzionalizzato dei conflitti presenti nel panorama socioeconomico sotteso al mercato farmaceutico⁶.

Il progressivo e rafforzato accentramento di poteri e risorse economiche in poli di forze, anche multinazionali, esterni al circuito democratico istituzionale, rende tali

institutional or disciplinary blinkers or preconceptions. Likewise, it is only by means of the unbounded garnering of the insights and possibilities which emerge under different perspectives, that the formal condition of ignorance defined in an earlier section of this Report can progressively be reduced to the more tractable state of uncertainty. These and other means to the 'reduction of intractability' represent an important part of the open-ended social learning..."

⁵ J. SPRENGER, *op. cit.*

⁶ Cfr. ancora il Rapporto ESTO, al Punto 7: "... it is the existence – even nurturing – of healthy dissent which provides a means to engagement and quality control in social discourse over risk. Indeed, where it is possible to achieve recognition by all actors of the value of this process, then some degree of active antagonism in the risk debate might be seen as a parallel for the organised scepticism which forms such an important part of scientific culture. In this way, a reflexive and appropriately modulated process of active scepticism and dissent might be seen as an important element in, and indicator of, a high quality process of social learning over technological risk."

istanze di inclusione e di valorizzazione, anche in sede giurisdizionale, ormai imprescindibili.

E questo a maggior ragione oggi, dopo il Trattato di Lisbona, nel sistema degli atti delegati e di implementazione, delineato dagli artt. 290 e 291 del TFUE⁷, che risolve soltanto formalmente le problematiche sottese al sistema di comitologia e che presenta non indifferenti profili critici⁸.

Infatti questi fattori di differenziazione del tessuto socioeconomico sotteso al mercato farmaceutico sono tali da rendere plausibile la riferibilità delle dinamiche di *schismogenesi*⁹ anche al nostro contesto sociale, ove tali poli di interessi entrino in contatto.

Tutto questo con evidenti sbocchi anche a-conservativi della funzionalità e buon andamento del sistema di controllo.

Soltanto l'inclusione delle diverse posizioni metodologiche nelle istruttorie sul *rischio*, infatti, consente di tenere al centro della *governance* la società e di definire la portata del dettato normativo alla luce dei *fatti da leggere nella loro specifica storicità*¹⁰.

Questi profili d'indagine che potevano trovare qui, per evidenti ragioni, soltanto una concisa trattazione, necessitano di essere approfonditi in uno studio ove sia garantito non soltanto un approccio specialistico ai diversi aspetti di rilievo ma, soprattutto, una visione d'insieme che valorizzi l'utilità ultima di questo sistema di protezione della salute e di integrazione del mercato dei medicinali¹¹.

⁷ Tematica per la quale si rimanda alla bibliografia innanzi richiamata a proposito della legittimità del contenuto politico implicito della norma tecnica.

⁸ A proposito cfr., in particolare, P. CRAIG, *op. cit.*, p. 124 e ss. ed in particolare 136 -139.

Sulla partecipazione alla formazione degli atti delegati e di implementazione dopo l'introduzione degli artt. 290 e 291 del TFUE cfr. ancora J. MENDES, *The Making of Delegated and Implementing Acts*, in C. F. BERGSTRÖM, D. RITLÉNG, *Rulemaking by the European Commission: The New System for Delegation of Powers*, Oxford, 2015.

⁹ cfr. G. BATESON, *Verso una ecologia della mente*, Milano, 2013, p. 102 e ss.

Secondo la definizione data dall'Autore, con il termine *schismogenesi* deve intendersi un processo di differenziazione progressiva delle strutture dei comportamenti dei gruppi differenti di un unico contesto, secondo le due dinamiche simmetrica e complementare, che, se non frenato con sistemi di temperamento, conduce i gruppi a rivalità, ostilità ed, infine, al collasso dell'intero sistema.

¹⁰ P. GROSSI, *Sulla odierna incertezza del diritto*, in *Giustizia Civile*, 4, 2014, p. 921 - 955, in particolare il paragrafo 8 ed il 10' relativo al ruolo creativo dell'Autorità giurisdizionale.

¹¹ Nella prospettiva indicata dalla c.d. *precision medicine* (ossia lo sviluppo della pratica medica sempre più orientata verso interventi terapeutici personalizzati sulle caratteristiche specifiche del singolo paziente), nell'indagine odierna vengono ad occupare sempre più spazio la terapia genica ed i c.d. *Big Data* esistenti e relativi al settore farmaceutico. Cfr. sulla tematica, tra i diversi, P. TORMAY, *Big Data in Pharmaceutical R&D: Creating a Sustainable R&D Engine*, in *Pharm Med*, 2015, 29, p.

87–92; W. RAGHUPATHI, V. RAGHUPATHI, *Big data analytics in healthcare: promise and potential*, in *Health Information Science and Systems*, 2014, 2; D. R. LEFF, G.-Z. YANG, *Big data for precision medicine*, in *Engineering*, 2015, 1.3, p. 277-279; A. ALYASS, M. TURCOTTE, D. MEYRE, *From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities*, in *BMC Medical Genomics*, 2015, 8.33, p. 1 -12.

BIBLIOGRAFIA

TEORIA GENERALE E LETTERATURA STORICA:

ABRAHAM J., LEWIS G., *Regulating medicines in Europe: competition, expertise and public health*, London, 2000.

ABRAHAM J., *Science, politics and the pharmaceutical industry: Controversy and bias in drug regulation*, in *UCL Press*, 1995.

ABRAHAM J., *The pharmaceutical industry as a political player*, *The Lancet*, 360, 2002, p. 1498-1502.

ABRAHAM J., TIM R., *Trading risks for markets: the international harmonisation of pharmaceuticals regulation*, in *Health, risk & society*, 3.1, 2001, p. 113-128; WHO, *Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines*, in *WHO Policy Perspectives on Medicines*, 9, 2004.

AMATORI F., BEZZA B. (a cura di), *Montecatini 1888-1966: capitoli di storia di una grande impresa*, , Bologna, 1990.

BARKER R., *Legitimizing Identities, the Self-Presentations of Rulers and Subjects*, Cambridge, 2001.

BECK U., *La società cosmopolita. Prospettive dell'epoca postnazionale*, Bologna, 2003.

BETTOLO M., *Codificazione dei farmaci e farmacopee in Italia*, in *Rassegna amministrativa della sanità*, n. 10 -12, 1965.

BETTOLO M., *La farmacopea, ieri, oggi, domani*, in *Farmaco*, 21.3, 1966.

BOTTING J., *The history of thalidomide*, in *Drug News Perspect*, 15.9, 2002.

CAMPANA A., *Farmacopea ferrarese*, Padova 1825.

CAPOCCI M., *L'industria farmaceutica*, in *Il contributo italiano alla storia del Pensiero: Tecnica*, 2013, Enc. Treccani on-line.

CASTELLS M., CARDOSO G. (a cura di), *The Network Society: From Knowledge to Policy*, Washington, 2005.

- CLARK R. W., *The Life of Ernst Chain*, New York, 1985.
- COLLIER J., IHEANACHO I., *The pharmaceutical industry as an informant*, in *The Lancet*, 360, 2002.
- CORLEY T. A. B., *The British pharmaceutical industry since 1851*, in RICHMOND L., et al., (a cura di), *The pharmaceutical industry: a guide to historical records*, Adlershot, 2003.
- CROSS J., MACGREGOR N. H., *Knowledge, legitimacy and economic practice in informal markets for medicine: A critical review of research*, in *Social Science & Medicine*, 71.9, 2010.
- DAILEY J. W., *Pharmaceutical industry*, in *Enciclopædia Britannica Online*, 2015.
- DUKES N. M. G., *Accountability of the pharmaceutical industry*, in *The Lancet*, 260, 2002.
- EASTON D., *The Political System*, New York, 1953.
- ELLIOTT C., *Better than Well: American Medicine meets the American Dream*, New York, 2003.
- GRIFFIN J. P., *A history of drug regulation in the UK*, in GRIFFIN J. P., POSNER J., BARKER G. R. (a cura di), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Oxford, 2013.
- GROSSI P., *L'ordine giuridico medievale*, Bari - Roma, 1995.
- GROSSI P., *Sulla odierna incertezza del diritto*, in *Giustizia Civile*, 4, 2014.
- HAAS E. B., *The uniting of Europe: political, social and economic forces, 1950-1957*, Notre Dame - USA, 1958.
- HAM C., *Health Policy in Britain*, Basingstoke, 2009.
- HANF T., WEILER H. N., DICKOW H. (a cura di), *Entwicklung als Beruf*, Baden-Baden, 2009.
- HARLOW C., *The Concepts and Methods of Reasoning of the New Public Law: Legitimacy*, in *LSE Law, Society and Economic Working Papers*, 19, 2010.

- HENRY D., JOEL L., *The pharmaceutical industry as a medicines provider*, in *The Lancet*, 360, 2002.
- HILL C. A., *The changing foundations of pharmaceutical manufacturing*, in *Pharmaceutical Journal*, 134, 1935.
- HIRSCH W. Z., *Law and Economics: An introductory analysis*, Londra, 1988.
- HUNTER D. J., et. al., *The Public Health System in England*, Bristol, 2010.
- KOOIMAN J., *Governing as governance*, London, 2003.
- KRISCH N., *Pluralism in Global Risk Regulation: The Dispute over GMOs and Trade*, in *LSE Law, Society and Economic Working Papers*, 17, 2009.
- LADEUR K. H., *Towards a legal theory of supranationality - The viability of the network concept*, in *European Law Journal*, 1.3, 1997.
- LIEBENAU J., *The rise of the British pharmaceuticals industry*, in *British medical Journal*, 301, 1990.
- LUHMANN N., *Soziologie des Risikos*, Berlin 1991, trad. it. *Sociologia del rischio*, Milano 1996.
- MAC CORMICK N., *Questioning sovereignty*, Oxford, 1999.
- MILWARD A. S., *The Economic Effects of the Two World Wars on Britain*, London, 1970.
- MOLZON J. A., *The Value and Benefits of the International Conference on Harmonisation (ICH) to Drug Regulatory Authorities: Advancing Harmonization for Better Public Health*, in VAN DER LAAN J. W., DEGEORGE J. J. (a cura di), *Global Approach in Safety Testing - ICH Guidelines Explained*, New York, 2013.
- MORAVCSIK A., *Liberalism and International Relations Theory*, in *Working Paper Series, Center for International Affairs, Harvard University*, 92.6, 1992.
- PAMMOLLI F., MAGAZZINI L., RICCABONI M., *The productivity crisis in pharmaceutical R&D*, in *Nature reviews Drug discovery*, 10.6, 2011.

- PATEL H., et al., *Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005*, in *BMC Pharmacology and Toxicology*, 7.1, 2007.
- PAUL S., et al., *How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge*, in *Nature reviews Drug discovery*, 9.3, 2010.
- PETRYNA A., ANDREW L., ARTHUR K., *Global pharmaceuticals: Ethics, markets, practices*, Durham - Londra, 2006.
- QUIRKE V., *Collaboration in the Pharmaceutical Industry*, New York, 2008.
- RÄGO L., SANTOSO B., *Drug Regulation: History, Present and Future*, in VAN BOXTEL C. J., SANTOSO B., EDWARDS I. R. (a cura di), *Drugs benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, Amsterdam, 2008.
- READER W. J., *ICI: A History*, Vol. 2, Oxford, 1975.
- REEKIE W. D., *The Economics of the Pharmaceutical Industry*, London, 1975.
- ROBSON M., *The Pharmaceutical Industry in Britain and France*, London, 1993.
- SCHREUER C., *The Waning of the Sovereign State: Towards A New Paradigm for International Law?*, in *Eur. J. Int. L.*, 4, 1993.
- SHAH R. R., GRIFFIN J. P., *Regulation of human medicinal products in the European Union*, in GRIFFIN J. P., O'GRADY J., *The regulation of medical products*, London, 2003.
- SHAH R. R., *Thalidomide, drug safety and early drug regulation in the UK*, in *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 20, 2001.
- SIRONI V. A., *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia dall'Unità al Mercato unico europeo (1861-1992)*, Roma-Bari, 1992.
- SLINN J., *Patents and the UK pharmaceutical industry between 1945 and the 1970s*, in *History and Technology*, 24, 2008.
- SLINN J., *Research and Development in UK Pharmaceutical Industry from the Nineteenth Century to the '60*, in TEICH M. AND PORTER R. (a cura di), *Drugs and Narcotics in History*, Cambridge, 1966.

- SOLDI A., *Origini ed evoluzione della legislazione farmaceutica in Italia*, Milano, 1976.
- SYKES R., *New Medicines, The Practice of Medicine and Public Policy*, Londra, 2000.
- TALBOT-SMITH A., POLLOCK A. M., et al., *The new NHS, A Guide*, Abingdon, Oxon, 2006.
- TAYLOR D., *Fewer New Drugs from the Pharmaceutical Industry*, *British Medical Journal*, 326, 2003.
- TEUBNER G., *Global law without a state*, Dartmouth, 1997.
- THOMAS C. J., *The pharmaceutical industry*, in BURN D., (a cura di), *The structure of British industry*, Vol. II, Cambridge, 1958.
- TORELLI L., *Carta della malaria dell'Italia illustrata da Luigi Torelli*, Firenze, 1882.
- ULRICH H., *The State, Science and Techno-Industrial Innovation. A New Model of State Policy and a Changing Role of the State*, in ULRICH H. (a cura di), *State Policies and Techno-Industrial Revolution*, 1991.
- ULRICH S., *Legal order in a global world – the development of a fragmented system of national, international and private norms*, in VON ARMIN BOGDANDY B., WOLFRUM R. (a cura di), *Max Planck Yearbook of United Nations Law*, Vol. 14, Leiden, 2010.
- URI P., *Ce qui se réalise*, in *Hommes et Commerce*, gennaio - febbraio, 1955.
- VAN CAENEGEM R. C., *European law in the past and the future. Unity and diversity over two millennia*, Cambridge, 2002.
- VAN DER PIJL K., *Transnational classes and international relations*, London - New York, 1998.
- VAN STADEN A., VOLLAARD H., *The erosion of state sovereignty: towards a post-territorial world*, in KREIJEN G. (a cura di), *State, sovereignty and international governance*, Oxford, 2002.
- VITTA C., *Le droit sanitaire international*, in *Recueil des cours de l'académie de droit international de La Haye*, III, 1930.

VON BOGDANDY A., *Legitimacy of International Economic Governance: Interpretative Approaches to WTO law and the Prospects of its Proceduralization*, in GRILLER S. (a cura di), *International Economic Governance and Non-Economic Concerns - New Challenges for the International Legal Order*, Wien - New York, 2003.

VÖRÖSMARTY C. J., et al., *Global threats to human water security and river biodiversity*, in *Nature*, Vol. 467, 2010.

WALSER B. L., *Shared technical decisionmaking and the disaggregation of sovereignty: international regulatory policy, expert communities, and the multinational pharmaceutical industry*, in *Tulane Law Review*, 72, 1998, p. 1597.

WEILER J. H. H., *In the Face of Crisis: Input Legitimacy, Output Legitimacy and the Political Messianism of European Integration*, in *Journal of European Integration*, 34.7, 2012.

WESSEL R. A., WOUTERS J., *The phenomenon of multilevel regulation*, in WESSEL R. A., WOUTERS J. (a cura di), *Multilevel regulation and the EU: the interplay between global, European and national normative processes*, Leiden, 2008.

YATES G., *Drugs: Healthy Confidence*, in *FBI Review*, 1963.

* * *

TEORIA DELLA SCIENZA, FILOSOFIA E LETTERATURA SCIENTIFICA:

ADAMS V., THOMAS E. N., HANNAH L., *Global health diplomacy*, in *Medical anthropology*, 27.4, 2008.

ÅGERSTRAND M., et al., *Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals*, in *Environ. Sci. Technol.*, 49, 2015.

AHRENS E. H., *The Crisis in Clinical Research: Overcoming Institutional Obstacles*, New York, 1992.

ALHO C. J. R., *The importance of biodiversity to human health: an ecological perspective*, in *Estudos Avançados*, 26, 2012.

ALTINI C., *Potenza/Atto*, Bologna, 2014.

- AMSTERDAMSKI S., *Caso/probabilità*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. II, Torino, 1977.
- AMSTERDAMSKI S., *Spiegazione*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. XIII, Torino, 1981.
- ARLETT P., et al., *Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, in *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 2014.
- ASHBY J., *Endocrine disruption occurring at doses lower than those predicted by classical chemical toxicity evaluations: The case of bisphenol A*, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 75, 2003.
- BARNETT V., *Comparative Statistical Inference*, Chichester, 1999.
- BATESON G., *Mind and nature, A necessary unity*, New York, 1979.
- BEIJER H. J. M., DE BLAHEY C. J., *Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies*, in *Pharmacy World and Science*, 24.2, 2002.
- BOBBIO N., *Il futuro della democrazia*, Torino, 2011.
- BONIOLO G., VIDALI P., *Strumenti per ragionare. Logica e teoria dell'argomentazione*, Milano-Torino, 2011.
- BUNGE M., *Causalità*, Torino, 1970.
- CAPANER R., *La causalità tra filosofia e scienza*, Bologna, 2012.
- CAPANER R., *Philosophy of medicine and model design*, in ANDERSEN H., et al., (a cura di) *New challenges to philosophy of science*, London, 2013.
- CARNAP R., *Logical Foundations of Probability*, Chicago, 1950.
- CARTWRIGHT N., *Are RCTs the gold standard?* in *Biosocieties*, 2, 2007.
- CHIVIAN E., *Biodiversity: Its importance to Human Health*, Center for Health and the Global Environment, Harvard Medical School, Cambridge, 2002.
- CHIVIAN E., *Environment and health. Species loss and ecosystem disruption — the implications for human health*, in *JAMC*, 164, 1, 2001.
- CHIVIAN E., et al., *Sustaining life: How human health depends on biodiversity*, Oxford,

2008.

CHWEDEŃCZUK B., *Coerenza, voce in Enc. Einaudi*, Vol. III, Torino, 1978.

CLARKE B., et al., *The evidence that evidence-based medicine omits*, in *Preventive Medicine*, 57, 2013.

COPPI I. M., COHEN C., *Introduzione alla logica*, Bologna, 1999.

DE FINETTI B., *Decisione, voce in Enc. Einaudi*, Vol. IV, Torino, 1978.

DOSHI P., et al., *Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings*, in *BMJ*, 346, 2013.

DOSHI P., JEFFERSON T., DEL MAR C., *The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience*, in *PLoS Med*, 9, 2012.

DOSHI P., *No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility*, in *BMJ*, 351, 2015.

DOSHI P., *Putting GlaxoSmithKline to the test over paroxetine*, in *BMJ*, 347, 2013.

ELSÄBER A., et al., *Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency*, in *Trials*, 15, 2014.

FERBER R., *Concetti fondamentali di filosofia*, Torino, 2009.

FESTA R., CRUPI V., GIARETTA P., *Forme di ragionamento e valutazione delle ipotesi nelle scienze mediche*, in PAGNINI A. (a cura di), *Filosofia della medicina*, Roma 2010.

FLORIDI L., *In defence of the veridical nature of semantic information*, in *European Journal of Analytic Philosophy*, 3.1, 2007.

FLORIDI L., *The methods of levels of abstraction*, in *Minds and Machines*, 18.3, 2008, p. 303 - 329.

FLORIDI L., *The philosophy of information*, Oxford, 2010.

FLORIDI L., *Understanding epistemic relevance*, in *Erkenntnis*, 69.1, 2008.

FRIEDMAN L. M., et al., *Fundamentals of Clinical Trials*, London, 2015.

- GAJIC A., HERRMANN R., SALZBERG M., *The international quality requirements for the conduct of clinical studies and the challenges for study centers to implement them*, in *Ann. Oncol.*, 15.9, 2004.
- GARATTINI S., BERTELE V., *Adjusting Europe's drug regulation to public health needs*, in *The Lancet*, 358, 2001.
- GARDNER M. J., ALTMAN D.G., *Confidence intervals rather than P-values: estimation rather than hypothesis testing*, in *British Medical Journal*, 292, 1986.
- GIERE R. N., *Scientific perspectivism*, Chicago, 2006.
- GIL F., *Conoscenza*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. III, Torino, 1978.
- GIL J., *Potere*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. X, Torino, 1980.
- GOLDACRE B., *Are clinical trial data shared sufficiently today? No*, in *BMJ*, 347, 2013.
- GOODMAN S. N., ROYALL R., *Evidence and scientific research*, in *American Journal of Public Health*, 78, 1987.
- GØTZSCHE P. C., JØRGENSEN A. W., *Opening up data at the European Medicines Agency*, in *BMJ*, 342, 2011.
- GUARDINI R., *Il potere*, Brescia, 1963.
- HEMPEL C. G., *Filosofia delle scienze naturali*, Bologna, 1968.
- HOWELLS J., *The internationalization of R & D and the development of global research networks*, in *Regional Studies*, 24.6, 1990.
- HOWSON C., URBACH P., *Scientific Reasoning: The Bayesian Approach*, La Salle, 1993.
- HUA J., et al, *The progestin levonorgestrel affects sex differentiation in zebrafish at environmentally relevant concentrations*, in *Aquatic Toxicology*, 166, 2015.
- ILLARY P., et al., *Causality in the science*, Oxford, 2011.
- ILLARY P., RUSSO F., *Causality, Philosophical Theory Meets Scientific Practice*, Oxford, 2014.
- JEETU G., ANUSHA G., *Pharmacovigilance: A Worldwide Master Key for Drug Safety Monitoring*, in *Journal of Young Pharmacists*, 2(3), 2010.

- JONAS H., *Organismo e libertà – Verso una biologia filosofica*, Torino, 1999.
- JONAS H., *Philosophical Reflections on Experimenting with Human Subjects*, in *Daedalus*, Vol. 98, 2, 1969.
- JOPPI R., BERTELE V., GARATTINI S., *Disappointing Biotech*, in *British Medical Journal*, 331, 2005.
- KESSLER D. A., ROSE J. L., TEMPLE R. J., SCHAPIRO R., GRIFFIN J. P., *Therapeutic-class wars—Drug promotion in a competitive marketplace*, in *N. Engl. J. Med.*, 331, 1994.
- LANDES J., OSIMANI B., POELLINGER R., *Epistemology of Causal Inference in Pharmacology - Towards a Framework for the Assessment of Harms*, in corso di pubblicazione sull' *European Journal for Philosophy of Science*.
- LAPLACE P. S., *Exposition du système du monde*, Bruxelles, 1827.
- LAPLACE P. S., *Mecanique céleste*, Boston, 1824.
- LEONG J., et al., *Benefit-Risk Assessment of Medicines. The Development and Application of a Universal Framework for Decision-Making and Effective Communication*, London, 2015.
- LEOPARDI G., *Zibaldone di pensieri*, Milano, 2014.
- LIANG Y. Q., et al., *Long-term exposure to environmentally relevant concentrations of progesterone and norgestrel affects sex differentiation in zebrafish (Danio rerio)*, in *Aquat. Toxicol.*, 160, 2015.
- LOSEE J., *Filosofia della scienza*, Milano, 2016.
- M. J. SCHERVISH, *P-values: what they are and what they are not*, in *The American Statistician*, 50, 1996.
- MARTIN B., et al., *Role of metabolism in the endocrine-disrupting effects of chemicals in aquatic and terrestrial systems*, in *Pure Appl. Chem.*, Vol. 75, 2003.
- MAYNARD A., KAREN B., *Dilemmas in regulation of the market for pharmaceuticals*, in *Health Affairs*, 22.3, 2003.

- MAZZITELLO C., ESPOSITO S., et al., *Pharmacovigilance in Italy: An overview*, in *J. Ph. Ph.*, 2013; 4 (S1), p. 20-28.
- MCHEMRY L., *Ethical issues in phycopharmacology*, in *Journal of Medical Ethics*, 32, 2006.
- MONDADORI M., *Induzione statistica*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. VII, Torino, 1979.
- MORINI S., *Teoria/pratica*, voce in *Enc. Einaudi*, Vol. XIV, Torino, 1981.
- NAGEL E., *La struttura della scienza*, Milano, 1968.
- OSIMANI B., MIGNINI F., *Causal Assessment of Pharmaceutical Treatments: Why Standards of Evidence Should not be the Same for Benefits and Harms?*, in *Drug Saf.*, 38, 2015.
- OSIMANI B., *Pharmaceutical risk communication: sources of uncertainty and legal tool of uncertainty management*, in *Health risk and society*, 12 (5), 2010.
- OSIMANI B., *The precautionary principle in the pharmaceutical domain: a philosophical enquiry into probabilistic reasoning and risk aversion*, in *Health, Risk & Society*, 2 (15), 2013.
- PASQUINELLI A., *Nuovi principi di epistemologia*, Milano, 1967.
- PERELMAN CH., OLBRECHTS-TYTECA, *Trattato dell'argomentazione. La nuova retorica*, Torino, 2013.
- PIANTADOSI S., *Clinical Trials. A methodological approach*, Hoboken, NJ, USA, 2005.
- PIMPINELLA G., TARTAGLIA L., *Pharmacovigilance and the Italian Medicines Agency*, in *Jou. of Pharm. and Pharmacotherapeutics*, 4.1, 2013.
- PIRMOHAMED M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*, in *BMJ*, 329, 2004.
- POCOCK S. J., *Clinical trials: A practical approach*, Hoboken, NJ, USA, 1983.
- POOLE C., *Confidence intervals exclude nothing*, in *American Journal of Public Health*, 77, 1987.
- POPPER K. R., *The Logic of Scientific Discovery*, Londra - New York, 1992.

- POPPER K. R., *Conjectures and refutations* (1969), trad. it., *Congetture e confutazioni*, Bologna, 2009.
- POPPER K. R., *Conoscenza oggettiva. Un punto di vista evoluzionistico*, Roma, 2015.
- POPPER K. R., MILLER D., *Why probabilistic support is not inductive*, in *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*, 321, 1987.
- POPPER K. R., *Scienza e filosofia. Problemi e scopi della scienza*, Torino, 1969.
- POPPER K. R., *The Propensity interpretation of probability*, in *The British Journal for the Philosophy of Science*, Vol. 10, 37, 1959.
- PUTNAM H., *Che cosa è la logica*, Milano 2014.
- REISS J., *Causation, evidence and inference*, New York, 2015.
- RICCI P. F., *Environmental and Health Risk Assessment and Management - Principles and Practices*, Dordrecht, 2006.
- ROTHMAN K. J., *Significance questing*, in *Annals of Internal Medicine*, 105, 1986.
- SÄFHOLM M., et al., *Risks of hormonally active pharmaceuticals to amphibians: a growing concern regarding progestagens*, in *Phil. Trans. R. Soc. B*, 369, 2014.
- SCHAFFNER K. F., *Discovery and explanation in biology and medicine*, Chicago, 1993.
- SCHMITT C., *La rivoluzione legale mondiale. Plusvalore politico come premio alla legalità e superlegalità giuridica*, in SCHMITT C., *Stato, grande spazio, nomos*, Milano, 2015.
- SEARLE J. R., *Mind. A brief introduction*, New York, 2004.
- SOUZA M. S., et al., *Low concentrations, potential ecological consequences: Synthetic estrogens alter life-history and demographic structures of aquatic invertebrates*, in *Environmental Pollution*, 178, 2013.
- STACEY M., *Concepts of health and illness: A Working Paper on the Concepts and their Relevance for Research*, in SOCIAL SCIENCE RESEARCH COUNCIL, *Health and Health Policy - Priority for Research (SSRC)*, London, 1977.

STEGENGA J., *Information quality in clinical research*, in FLORIDI L., ILLARI P. (a cura di), *The philosophy of information quality*, London, 2014.

TALBOTT W., *Bayesian Epistemology*, in *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Stanford, 2008.

TARSKI A., *Il concetto di verità nei linguaggi formalizzati*, in RIVETTI BARBÒ F. (a cura di), *L'antinomia del mentitore nel pensiero contemporaneo*, Milano, 1964.

TEIRA D., *Frequentist versus Bayesian clinical trials*, in F. GIFFORD (a cura di), *Handbook of the philosophy of science. Philosophy of Medicine*, Vol. 16, 2011.

THE II RESEARCH NETWORK, *The Philosophy of Information - An Introduction*, <http://www.socphilinfo.org/teaching/book-pi-intro>.

TREVES R., *Potere, voce* in *Nov. Dig. It.*, Torino, 1957.

VAN DER LAAN J. W., DEGEORGE J. J. (a cura di), *Global Approach in Safety Testing, ICH Guidelines Explained*, New York - London, 2013.

VANDENBROUCKE J. P., BROADBENT A., PEARCE N., *Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach*, in *Intern. Journ. Epidemiol.*, 2016.

WARTOFSKY M. W., *Scientific judgment: creativity and discovery in scientific thought*, in NICKLES T. (a cura di), *Scientific Discovery Case Studies*, Dordrecht, 1980.

WEBER M., *Economy and society*, New York, 1968.

WEILER N., *Challenging the Orthodoxies of Knowledge: Epistemological, Structural, and Political Implications for Higher Education*, in NEAVE G.(a cura di), *Knowledge, Power and Dissent: Critical Perspectives on Higher Education and Research in Knowledge Society*, Paris, 2006.

ZANFARINO A., *Potere, voce* in *Enc. Dir.*, Milano, 1985.

* * *

DIRITTO:

ANTONIOLI M., *Precauzionalità, gestione del rischio e azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, fasc.1, 2007.

APPELBE G. E, WINGFIELD J., *Dale and Appelbe's Pharmacy and Medicines Law*, London, 2009.

APPELBE G. E, WINGFIELD J., *Dale and Appelbe's Pharmacy and Medicines Law*, London, 2013.

ASTOLFI A., *Medicinali*, voce in *Dig. Disc. Pubbl.*, Torino, 1994.

ASTONE F., *Il principio di ragionevolezza*, in RENNA M., SAITTA F. (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano, 2012.

RODOTÀ S., TALLACCHINI M. (a cura di), *Ambito e fonti del Biodiritto, Parte IV - Diritto e scienza incerta*, in RODOTÀ S., ZATTI P., *Trattato di Biodiritto*, Milano, 2010.

BACHELET V., *L'attività tecnica della pubblica amministrazione*, Milano, 1967.

BASSI F., *La norma interna lineamenti di una teoria*, Milano, 1963.

BATTINI S., *L'Unione europea quale originale potere pubblico*, in CHITI M. P. (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013.

BAUER M. W., TRODAL J., *The Palgrave Handbook of the European Administrative System*, Basingstoke, 2015.

BENVENUTI F., *Eccesso di potere per vizio della funzione*, in *Rass. Dir. Pubbl.*, 1950.

BENVENUTI F., *Funzione amministrativa, procedimento, processo*, in *Riv. Trim. Dir. Pubbl.*, II, 1952.

BENVENUTI L., *Interpretazione e dogmatica nel diritto amministrativo*, Milano, 2002.

BERGSTRÖM C. F., RITLENG D., *Rulemaking by the European Commission: The New System for Delegation of Powers*, Oxford, 2015.

BORRÁS S., CHARALAMPOS K., FRANK W., *European agencies and input legitimacy: EFSA, EMeA and EPO in the post-delegation phase*, in *European Integration*, 29.5, 2007.

CALOGERO G., *La logica del giudice ed il suo controllo in Cassazione*, Padova, 1937.

CAMERON G., et al., *Medicinal product regulation and product liability in Uk (England and Wales): overview*, in *Global Guides*, 2015/2016.

- CANE P., *Administrative law*, Oxford, 2011.
- CARATTA A., *Il diritto come discorso e la funzione dimostrativa della prova. A proposito del libro di Aurelio Gentili*, in *Diritto e questioni pubbliche*, 14, 2014.
- CARNELUTTI F., *Diritto e processo*, Napoli, 1958.
- CARNELUTTI F., *La prova civile*, Milano, 1947.
- CASSETTA E., *Manuale di diritto amministrativo*, Milano, 2012.
- CASINI L., *Diritto amministrativo globale*, in S. CASSESE (a cura di), *Dizionario di diritto pubblico*, Milano, 2006.
- CASONATO C., *Evidence Based Law. Spunti di riflessione sul diritto comparato delle scienze della vita*, in *BioLaw Journal - Rivista di biodiritto*, n. 1, 2014.
- CASSESE S. (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo*, Vol. 1, Milano, 2000.
- CASSESE S., *Le basi del diritto amministrativo*, Milano, 2000.
- CASSESE S., *Lo spazio giuridico globale*, Roma – Bari, 2003.
- CHAZOURNES L. B., *Introduction: courts and tribunals and the treatment of scientific issues*, in *J. Int. Dispute Settlement*, 3, 2012.
- CHITI E., *Decentralisation and integration into the Community Administrations: a new perspective on European Agencies*, in *Eur. Law J.*, 10, 2004.
- CHITI E., MATTARELLA B. G., *Global Administrative Law and EU Administrative Law*, London - New York, 2011.
- CHITI M. P., GRECO G. (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, Milano, 2007.
- CHITI M. P., *La tutela giurisdizionale*, in CHITI M. P. (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013.
- CHITI M., *Il rischio sanitario e l'evoluzione dall'amministrazione dell'emergenza all'amministrazione precauzionale*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2006.
- CHOWDHURY N., *European Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals*, London, 2014.

- COEN D., THATCHER M., *Network governance and multi-level delegation: European networks of regulatory agencies*, in *Journal of Public Policy*, 28.1, 2008.
- COGNETTI S., *Principio di proporzionalità. Profili di teoria generale e di analisi sistematica*, Torino, 2011
- CRAIG P., *Eu Administrative Law*, Oxford, 2012.
- CUVILLIER A., *The role of the European Medicines Evaluation Agency in the harmonisation of pharmaceutical regulation*, in GOLDBERG R., LONBAY J. (a cura di), *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*, Cambridge, 2000.
- DAVÌ A., *Organizzazione mondiale della sanità*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1976.
- DE LEONARDIS F., *Il principio di precauzione nell'amministrazione del rischio*, Milano, 2005.
- DE LEONARDIS F., *Il principio di precauzione*, in RENNA M., SAITTA F. (a cura di), *Studi sui principi del diritto amministrativo*, Milano, 2012.
- DE PRETIS D., *Valutazione amministrativa e discrezionalità tecnica*, Padova, 1995.
- DELLA CANANEA G., *The Genesis and Structure of General Principles of Global Public Law*, in CHITI E., MATTARELLA B. G. (a cura di), *Global administrative law and EU administrative law*, Heidelberg, 2011.
- ENGISCH K., *Logische Studien zur Gesetzesanwendung*, Stuttgart, 1963.
- ERICHSEN H.-U. E MARTENS W. (a cura di), *Allgemeines Verwaltungsrecht*, Berlin - New York, 1992.
- FERRARA R., *Introduzione al diritto amministrativo*, Bari, 2002.
- GARDNER J. S., *The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals*, in *Eur. Law Jour.*, 2, 1996.
- GEHRING T., SEBASTIAN K., *Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMEA and the authorization of pharmaceuticals in the European Single Market*, in *Journal of European Public Policy*, 14.2, 2007.
- GENTILI A., *Il diritto come discorso*, Milano, 2013.

- GIANNINI M. S., *Diritto amministrativo*, Milano, 1988.
- GIANNINI M. S., *Il potere discrezionale della pubblica amministrazione*, Milano, 1939.
- GIANNINI M. S., *Istituzioni di diritto amministrativo*, Milano, 2000.
- GIANNINI M. S., *Lezioni di diritto amministrativo*, Milano, 1958.
- GNES M., *Farmaci*, in CHITI M. P., GRECO G. (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, tomo II, Milano, 2007.
- GRECO G., *L'atto amministrativo condizionato*, Torino, 2013.
- GRIFFIN J. P., O'GRADY J., *The regulation of medical products*, London, 2003.
- GROSSI P., *Sulla odierna incertezza del diritto*, in *Giustizia Civile*, 4, 2014.
- GUERRA M. P., *Funzione conoscitiva e pubblici poteri*, Milano, 1996.
- HAUBENREISSER S., HARVEY-ALLCHURCH M., *The European Medicine Agency and the Regulation of Medicines in the Europea Union*, in HALABI S. F. (a cura di), *Food and drug regulation in an era of globalized markets*, Amsterdam - Boston, 2015.
- HOBBIER S. F., et al., *Pharmacovigilance*, in GRIFFIN J. P., et. al. (a cura di), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Oxford, 2013.
- JACKSON E., *Law and the regulation of medicines*, Oxford, 2012.
- JACKSON E., *Medical Law*, Oxford, 2013.
- KINGSBURY B., STEWART R. B., KRISCH N., *The Emergence of Global Administrative Law*, in *ILLJ Working Paper*, I, 2004.
- KRISCH N., KINGSBURY B., *Introduction: Global Governance and Global Administrative Law in the International Legal Order*, in *Eur. J. Int. Law*, 17.1, 2006.
- LANDI G., *Farmacia*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1967.
- LEDDA F., *Potere, tecnica e sindacato giudiziario sull'amministrazione pubblica*, in *Dir. proc. amm.*, 1983.
- LENTI L., PALERMO FABRIS E., ZATTI P. (a cura di), *I diritti in medicina - Parte V - La sperimentazione*, in RODOTÀ S., ZATTI P. (a cura di), *Trattato di biodiritto*, Milano, 2011.

- LEVI F., *L'attività conoscitiva dell'amministrazione*, Torino, 1967.
- LOPEZ DE OÑATE F., *La certezza del diritto*, Milano, 1968.
- MAHALATCHIMY A., RIAL-SEBBAG E., et al., *The european medicines agency: a public health european agency?*, in *Med. & Law*, 31, 2012.
- MANDRIOLI C., *Diritto processuale civile I*, Torino, 2011.
- MARCHETTI B., *Il principio di precauzione*, in M. A. SANDULLI (a cura di), *Codice dell'azione amministrativa*, Milano, 2011.
- MASSERA A., *I principi generali*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo*, in CHITI M. P. e GRECO G., Parte generale, Milano, 2007.
- MATTARELLA B. G., *Le funzioni*, in CHITI M. P. (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano, 2013.
- MATTARELLA B. G., *Procedimenti ed atti amministrativi*, in CHITI M. P. (a cura di), *Diritto amministrativo europeo*, Milano 2013.
- MAURER H., *Allgemeines Verwaltungsrecht*, München, 1992.
- MERRILLS J., FISHER J., *Pharmacy law and practice*, Londra, 2013.
- MIELE G., *Funzione pubblica*, voce in *Nov. Dig. It.*, Torino, 1957.
- MIELE G., *Pubblica funzione e servizio pubblico*, in *Arch. giur.*, 1947.
- MINGHETTI P., MARCHETTI M., *Legislazione farmaceutica*, Milano, 2015.
- MODUGNO F., *Funzione*, voce in *Enc. Dir.*, Milano, 1969.
- MORTATI C., *Discrezionalità*, voce in *Nov. Dig. it.*, Torino, 1964.
- MORTATI C., *Istituzioni di diritto pubblico*, Padova, 1969.
- MOSSIALOS E., MONIQUE M., TOM W., *Regulating Pharmaceuticals In Europe: Striving For Efficiency, Equity And Quality: Striving for Efficiency, Equity and Quality*, Maidenhead, 2004.
- PAPALDO N., *Medicinali*, voce in *Enc. Giur.*, Milano, 1967.

- PASTORI G., *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Riv. It. Dir. Pubbl.*, 2, 1996.
- PAVAN F., *L'attività di bilanciamento nella sperimentazione farmacologica: condotte che ne possono pregiudicare il risultato*, in *BioLaw Journal - Riv. di BioDiritto*, 1, 2015.
- PAYNE J., *The licensing of new medicines in the UK and approving their use in NHS Scotland*, in *SPICE Briefing*, 12.51, 2012.
- PERMANAND G., *EU pharmaceutical regulation: the politics of policy-making*, Manchester, 2006.
- PERMANAND G., VOS E., *EU regulatory agencies and health protection*, in MOSSIALOS E., et al., (a cura di), *Health Systems Governance in Europe*, Cambridge, 2010.
- PIRAS A., *Discrezionalità amministrativa*, voce in *Enc. dir.*, Milano, 1964.
- POSNER R. A., *The decline of law as an autonomous discipline: 1962 - 1987*, in *Harvard Law Review*, 761, 1987.
- ROMANO S., *Corso di diritto amministrativo*, Padova, 1937.
- SAVONA P., *Il principio di precauzione e il suo ruolo nel sindacato giurisdizionale sulle questioni scientifiche controverse*, in www.federalismi.it, 25, 2011.
- SAVONA P., *La regolazione del rischio nell'Unione Europea. Diritto dell'incertezza o diritto incerto?*, Tesi di dottorato, Roma, 2007.
- SHORTHOSE S., *Clinical Trials*, in SHORTHOSE S. (a cura di), *Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Londra, 2014.
- SHORTHOSE S., FAIRCLIFFE S., *Obtaining a Marketing Authorisation*, in SHORTHOSE S. (a cura di), *Eu Pharmaceutical Regulatory Law*, Londra, 2014.
- SHORTHOSE S., *Guide to Eu pharmaceutical regulatory law*, Alphen aan den Rijn, 2014.
- SILVANO V., *Medicinali di uso umano*, Milano, 2001.
- SPINA A., *The regulation of pharmaceuticals beyond the State: Eu and global administrative systems*, in CHITI E., MATTARELLA B. G. (a cura di), *Global*

Administrative Law and Eu Administrative Law, New York, 2011.

SPUNTARELLI S., *Normatività del principio di precauzione nel processo decisionale dell'amministrazione e legittimazione procedurale*, in *Costituzionalismo.it*, 3, 2014.

STELLA F., *Leggi scientifiche e spiegazione causale nel diritto penale*, Milano, 2000.

TABUTEAU D., *La sécurité sanitaire*, Parigi, 2002.

TRIMARCHI F., *Principio di precauzione e "qualità" dell'azione amministrativa*, in *Riv. it. dir. pubbl. comunit.*, 2005.

TRUBEK D., TRUBEK L., *Hard and soft law in the construction of social Europe: the role of the open method of coordination*, in *European Law Journal* 11, 2005.

VALVERDE J. L., *Pharmaceuticals and health policy in the context of the new EU Treaty*, in *Pharmaceuticals Policy and Law*, 2005.

WESSEL W., *Comitology as a Research Subject: A new Legitimacy Mix*, in JOERGES C.,

VOS E. (a cura di), *Eu Committees: Social Regulation, Law and Politics*, Oxford, 1999.

* * *

INDICE DELLE FONTI EUROPEE

Per una raccolta completa delle fonti europee relative ai prodotti medicinali si indica il portale Eudralex della Commissione europea (reperibile on line all'indirizzo http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm - ultimo accesso 26 agosto 2016) che comprende sia la normativa primaria che quella secondaria.

Di seguito vengono riportati soltanto i testi di primaria importanza.

REGOLAMENTI:

- Regolamento 141/2000/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani.

- Regolamento 726/2004/CE in data 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

- Regolamento 1901/2006/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il Regolamento 1768/92/CEE, la Direttiva 2001/20/CE, la Direttiva 2001/83/CE e il Regolamento 726/2004/CE.

- Regolamento 536/2014/EU del Parlamento europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE.

* * *

DIRETTIVE:

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

- Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

- Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003 che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la Direttiva 2001/83/CE.

- Direttiva 2003/94/CE della Commissione in data 8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.

- Direttiva 2003/63/CE della Commissione in data 25 giugno 2003 che modifica la Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

- Direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 31 marzo 2004 che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

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

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

- Direttiva 2008/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio in data 11 marzo 2008 che modifica la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda le competenze di esecuzione conferite alla Commissione.

* * *

RACCOLTE DI LINEE GUIDA:

- EudraLex - *Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use* - reperibile on line all'indirizzo http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.
- EudraLex - *Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use* - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb.
- EudraLex - *Volume 10 - Clinical trials guidelines* - reperibile on line all'indirizzo http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm.
- ICH *Guidelines* - reperibili su <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

* * *

PRINCIPALI FONTI NAZIONALI ITALIANE:

- Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, recante norme di attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
- Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante norme di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200, recante norme di attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.
- Legge 8 novembre 2012, n. 189 di conversione in legge, con modificazioni, del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute, che modifica l'art. 12 del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, attribuendo all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto superiore di sanità.
- Decreto Ministero della Salute 8 febbraio 2013 relativo ai criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici.

* * *

PRINCIPALI FONTI NAZIONALI BRITANNICHE:

- The Human Medicines Regulations 2012 (HMRs), S.I. 2012, n. 1916 - http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2012/1916/pdfs/uksi_20121916_en.pdf.
- The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, S.I. 2004, n. 1031 - http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2004/1031/pdfs/uksi_20041031_en.pdf.
- The Medicine for Human Use (Clinical Trials) Amendment Regulations 2006, S.I. 2006, 1928:2984 - http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2006/2984/pdfs/uksi_20062984_en.pdf.

INDICE DEI CASI GIURISPRUDENZIALI EUROPEI:

- *Nycomed Danmark ApS v Agenzia Europea per i medicinali (EMA)* T-52/09 [2009] ECR II-43
- *Artegoda GmbH v Commission*, C-221/10 P [2012] ECR I-0000 (nyr)
- *Affish BV v Rijksdienst voor de keuring van Vee en Vlees*, C-183/95 [1997] ECR I-4315
- *UK v Commission*, C-180/96 [1998] ECR I-2265
- *Solvay Pharmaceuticals BV v Council* T-392/02 [2003] ECR II-4555.
- *Pfizer Animal Health SA v Council* T-13/99 [2002] ECR II-3305
- *Artegoda GmbH v Commission* T-74, 76, 83 - 85, 132, 137, 141/00 [2002] ECR II-4945
- *Gowan Comércio Internacional e Serviços v Ministero della Salute* C-77/09 [2010] ECR I-13533
- *Peterbroeck v Stato Belga*, C-312/93 [1995] ECR I-4599
- *Upjohn v Licensing Authority*, C-120/97 [1999] ECR I-223
- *Trasportes Urbanos y Servicios Generales*, C-118/08 [2010] ECR I-635
- *Commission v Tetra Laval*, C-12/03 [2005] ECR I-987
- *Tetra Laval BV v Commission*, T-5/02 [2002] ECR II-4381
- *Sun Chemical Group BV, Siegwark Druckfarben AG and Flint Group Germany GmbH v Commission* T-281/06 [2007] ECR II-2149
- *AstraZeneca AB and AstraZeneca plc v European Commission* T-321/05 [2010] ECR II-2805
- *Bertelsmann AG and Sony Corporation of America v Independent Music Publishers and Labels Association (Impala)* C-413/06 [2008] ECR I-4951
- *Kingdom of Sweden v Commission*, T-229/04 [2007] ECR II-2437

- *Acino AG v Commissione Europea* C-269/13, EU:C:2014:225.