



# ORDINES

*Per un sapere interdisciplinare sulle istituzioni europee*

ISSN 2421-0730

NUMERO 2 – DICEMBRE 2020

VALERIA CICONTE

## **La farmacovigilanza: la normativa vigente**

**ABSTRACT** - The Italian pharmacovigilance system only received a real discipline with Legislative Decree no. 219 of 24 April 2006 (the so-called Drug Code) adopted in implementation of Directive 2001/83/EC; subsequently amended by the Decree of the Ministry of Health of 30 April 2015, which states that the Italian pharmacovigilance system is «a control and reporting system used by the Marketing Authorisation Holder and Member States to carry out the functions and responsibilities identified in the legislation, aimed at monitoring the safety of authorised medicines and detecting any changes in their risk/benefit ratio». It is therefore an activity of public interest, aimed at the continuous monitoring of the so-called adverse reaction which today must be understood as «a noxious and unintended reaction resulting not only from the authorized use of a medicinal product under normal conditions of use but also from therapeutic errors and uses not in accordance with the indications contained in the marketing authorisation, including misuse and abuse of the medicinal product».

**KEYWORDS** - Pharmacovigilance, Drug code, EMA, AIFA, Decree of the Minister of Health of 30 April 2015, Adverse drug reactions.

VALERIA CICONTE\*

## La farmacovigilanza: la normativa vigente\*\*

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Il sistema di farmacovigilanza in Italia – 3. Le Autorità regolatrici: AIFA ed EMA – 4. Analisi normativa: le modifiche introdotte dal D.M. 2015 – 5. Conclusioni.

### 1. Introduzione

La farmacovigilanza (FV) secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è «la scienza e l'attività connesse all'identificazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli effetti avversi o di altri problemi connessi all'utilizzo dei farmaci»<sup>1</sup>.

Il contesto nazionale ed internazionale ha sviluppato sul tema FV una concreta sensibilità solo dopo il disastro del Talidomide<sup>2</sup>. La vicenda ha messo in risalto la totale inefficacia dei sistemi di monitoraggio e valutazione dei farmaci, poiché è stato solo dopo quattro/cinque anni dalla sua commercializzazione che si sono compresi gli effetti teratogeni sul feto.

La vicenda non ha lasciato indifferente l'OMS, infatti ha fatto sì che quest'ultima inducesse i suoi Stati membri ad affrontare la tematica nel *World Health Assemblies* a partire dai primi incontri nel 1962.

Nel 1965 l'Assemblea, convinta della necessità di raccogliere e diffondere le informazioni inerenti alle reazioni avverse su scala internazionale, ha chiesto ai suoi membri di attivare delle reti nazionali di monitoraggio, in modo da poterle far confluire sotto la tutela dell'OMS in un sistema internazionale, come già accadeva negli Stati Uniti con il *post-marketing surveillance* tramite la *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>3</sup>.

---

\* Dottoranda di Ricerca in "Teoria del diritto e Ordine giuridico ed economico europeo" presso l'Università degli Studi *Magna Græcia* di Catanzaro.

\*\*Contributo sottoposto a valutazione anonima.

<sup>1</sup> World Health Organization, *The importance of pharmacovigilance*, 2002, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>.

<sup>2</sup> Farmaco prodotto in Germania a partire dal 1957 e distribuito in Paesi anche extraeuropei, il Talidomide era prescritto alle donne in gravidanza come antiemetico e il suo assorbimento da parte del feto provocò la nascita di migliaia di bambini focomelici e micromelici, ovvero con arti solo in parte sviluppati; si v. R.H.B. MEYBOOM, A.C.G. HEBERTS, F.W.J. GRIBNAU, Y.A. HEKSTER, *Pharmacovigilance in Perspective*, in *Drug Saf.*, 1999, 439 ss.; L. BENCI, *La prescrizione e la somministrazione di farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica*, ed. digitale, Luca Benci, 2014, 11 ss.

<sup>3</sup> World Health Assembly, *Official records of the World Health Organization*, n. 143, 1965, 22 ss.

Dal progetto pilota ad oggi, l'OMS è riuscita a creare una banca dati internazionale in continuo aggiornamento, il cd. *VigiBase*<sup>®</sup>, dove confluiscono le segnalazioni dei centoventi stati membri circa le reazioni avverse a farmaci ed a vaccini<sup>4</sup>.

La FV non è però una prerogativa esclusivamente internazionale in quanto rappresenta un tema centrale anche all'interno dell'Unione europea (Ue) e di conseguenza in Italia, per le sue ricadute sul sistema sanitario ed economico.

Infatti, secondo l'*European Medicines Agency*, di cui si parlerà più avanti, gli ADR (*Adverse Drug Reaction*) sono causa del 5% delle ospedalizzazioni, e si classificano all'interno dell'Ue al quinto posto tra le cause di morte più comuni, con circa 197 mila decessi l'anno<sup>5</sup>.

L'Italia, al momento dell'adesione al Programma internazionale dell'OMS nel 1975, non disponeva di un sistema di monitoraggio farmaceutico; vi erano solo alcune circolari emanate dal Ministero della sanità, contenenti solo un generico invito ai medici ospedalieri di segnalare al Ministero stesso gli effetti tossici legati alla somministrazione di prodotti farmaceutici, ma essendo prive di meccanismi sanzionatori caddero in disuso<sup>6</sup>.

---

La Food and Drug Administration viene fondata nel 1906 («Agenzia per gli alimenti e i medicinali», la cd. FDA) ed è l'ente governativo statunitense che si interessa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, dipendente dal Dipartimento della salute e dei servizi umani degli Stati Uniti d'America. All'epoca del Talidomide la FDA esisteva già, infatti, grazie a Frances Oldham Kelsey medico e farmacologo, che lavorava nel settore delle richieste di licenza dei nuovi farmaci, si è impedita la commercializzazione negli USA del medicinale teratogeno. Il disastro della talidomide e l'impulso di questa scienziata canadese misero in moto anche la revisione dell'FDA e delle norme che regolavano la commercializzazione dei farmaci, inasprendo i controlli e gli studi necessari per immettere una nuova sostanza in commercio.

<sup>4</sup> Per il funzionamento del *Vigibase*, v. M. LINDQUIST, *VigiBase, the Who Global Icsr Database System: Basic Facts*, in *Drug Info. Jour.*, vol. 42, 2008, 409 ss.

<sup>5</sup> v. EMA, *Report on pharmacovigilance tasks from EU Member States and the European Medicines Agency*, 2015- 2018.

<sup>6</sup> La prima circolare fu la n. 7 del 16 gennaio del 1965, a cui seguirono la n.123/1966 e la n. 98/1969.

Solo negli anni 80, dopo diversi interventi normativi non andati a buon fine<sup>7</sup>, viene emanato il decreto ministeriale 20 marzo 1980<sup>8</sup>, nel quale si impone ai titolari di autorizzazione alla produzione e commercializzazione di medicinali nazionali od esteri di inviare al Ministero della salute un rapporto periodico circa «la specificazione della natura e della frequenza degli eventuali effetti tossici e secondari, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili con l'impiego del farmaco, di cui i responsabili dell'impresa fossero venuti a conoscenza per diretta comunicazione della classe medica o per il tramite degli informatori scientifici o in qualunque altro modo»<sup>9</sup>.

Per la prima volta viene inserita una sanzione per il mancato rispetto della prescrizione: la revoca dell'autorizzazione.

Il termine farmacovigilanza è stato introdotto formalmente nel nostro ordinamento con l'articolo 9 del D.l. 30 ottobre 1987, n. 443, dove si chiarisce che tutti i farmaci sarebbero stati sottoposti a tale attività di vigilanza<sup>10</sup>.

Si realizzava quindi un vero e proprio sistema di monitoraggio dei farmaci, dove, nella compilazione di rapporti circa gli effetti tossici e secondari derivanti dalla somministrazione dei medicinali, venivano coinvolte sia le Unità sanitarie locali che i medici. Da qui nasce come prassi la segnalazione spontanea circa le reazioni avverse ai farmaci, consuetudine che nel tempo subirà, come vedremo più avanti, profonde trasformazioni<sup>11</sup>.

La normativa fin qui esposta verrà completamente stravolta in virtù delle successive e molteplici modifiche legislative; infatti, la farmacovigilanza in Italia è attualmente un sistema articolato e fortemente influenzato dai livelli superiori di regolazione soprattutto europei.

Da queste brevi considerazioni introduttive, pur emergendo con chiarezza il ruolo centrale ricoperto dalla farmacovigilanza, si registra,

---

<sup>7</sup> L'art. 1 della legge 7 agosto 1973, n. 519 prevedeva che «l'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo»; o ancora la legge 883/1978, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, poneva all'art. 2 «una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi, diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto»; negli artt. 29 e ss. individuava i soggetti competenti a fornire al pubblico le suddette informazioni.

<sup>8</sup> Abrogato dal d.P.R. 25 gennaio 1991, n.93.

<sup>9</sup> Art. 2 del D.M. 20 marzo 1980; <https://www.fedaiisf.it/d-m-20-3-80/>.

<sup>10</sup> L'art. 9 del d.l. 443/1987 ha ricevuto esecuzione con il d.P.R. 25 gennaio 1991, n. 93, quest'ultimo poi abrogato dal d.lgs. 8 aprile 2003, n. 95.

<sup>11</sup> G. MASSARI, *La sicurezza dei farmaci in Italia, tra vincoli sopranazionali e riparto interno di competenze*, in *Ist. Fed.*, 03, 2015, 150.

soprattutto in Italia, una sottostima del tema che determina, come vedremo di seguito, un regime frammentario e lacunoso.

Nel presente contributo si tenterà di ricostruire in modo chiaro e lineare la normativa vigente e le ultime novità in tema di ADRs, in modo da evidenziare le carenze di sistema che determinano non soltanto incertezza applicativa ma anche una gestione non razionale delle risorse in ambito sanitario.

## 2. *Il sistema di farmacovigilanza in Italia*

La vita di un medicinale è intimamente connessa alla sicurezza, ovvero alla sua non tossicità e tollerabilità<sup>12</sup>.

La ricerca e lo sviluppo di un farmaco è un processo lento (anche di dodici - quindici anni), dispendioso (1-1.5 miliardi) ed articolato (interessando centinaia di professionisti di diversi campi) ed è costituito da fasi progressive: la ricerca (*Drug discovery*), la ricerca e sviluppo pre-clinica e la fase clinica<sup>13</sup>.

Quest'ultima si suddivide in quattro fasi<sup>14</sup>.

Tra queste, la cd. Farmacovigilanza rappresenta la fase IV: il farmaco è entrato in commercio, ma si continua a valutarne la sicurezza su una popolazione più ampia.

Sebbene AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) autorizzi l'immissione in commercio dei farmaci solo quando vengano considerati sicuri per l'uomo, vi sarà sempre una certa componente di rischio per il paziente. L'assunzione del farmaco infatti si caratterizza per la sua alea, nel senso che ogni soggetto, avendo un organismo diverso, potrà reagire ad esso in maniera differente, constatando appunto le ADRs; infatti, una terapia farmacologica è giustificata soltanto se i benefici attesi sono superiori ai potenziali rischi<sup>15</sup>.

---

<sup>12</sup> Per una puntuale ricostruzione circa la definizione giuridica di medicinale e i suoi corollari v. B. BERARDINI, *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale. Profili di regolazione giuridica europea e nazionale*, Giappichelli, Torino, 2016, p. 109 ss.

<sup>13</sup> F. COSTA, C. JOMMI, M. CAVAZZA, *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*, Milano, Egea, 2016, 17.

<sup>14</sup> Si v. sul punto E. NOVELLINO (a cura di) *Il farmaco: ricerca, sviluppo e applicazione in terapia*, E. NOVELLINO, L. M. FUCCELLA, D. BARONE, V. IADEVAIA, R. COLONNA, *Storia, ricerca e sviluppo del farmaco*, Napoli: FedOAPress, 2019, 33 ss.; M. OLDANI, et al., *L'ABC della ricerca clinica. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*, Milano, Settembre 2008.

<sup>15</sup> F. COSTA, C. JOMMI, M. CAVAZZA, *op. cit.*, 17.

Quando il farmaco inizia ad essere commercializzato, la FV ricopre un ruolo significativo, in quanto lo studio includerà tutti quei soggetti che assumendo la nuova molecola noteranno delle reazioni avverse non segnalate nel foglietto illustrativo; sarà possibile solo in questo frangente temporale studiarne le interazioni con altri farmaci o malattie dello stesso consumatore<sup>16</sup>.

Il sistema italiano di farmacovigilanza ha ricevuto una vera e propria disciplina solo con il Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (cd. codice del farmaco) adottato in attuazione della direttiva 2001/83/CE<sup>17</sup>, e in seguito modificato dal Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, secondo il quale la FV è «un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell’Autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) e dagli Stati membri per svolgere le funzioni e assolvere le responsabilità individuate nella normativa, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio»<sup>18</sup>. Si tratta quindi di un’attività di pubblico interesse, finalizzata al monitoraggio continuo circa gli effetti *cd.* avversi dei farmaci<sup>19</sup>.

La farmacovigilanza ha quattro obiettivi principali:

1. individuare celermente nuove reazioni avverse;
2. stimare gli effetti positivi dell’utilizzo di un farmaco rispetto ad altri;
3. raccogliere maggiori informazioni su ADR sospette o già note;
4. incentivare qualitativamente le modalità di comunicazione delle informazioni sulle ADR in modo da perfezionare le terapie sui pazienti<sup>20</sup>.

In base a quanto detto, si evince che il titolare dell’AIC occupa una posizione preminente in termini di farmacovigilanza. Questo «dovrebbe

---

<sup>16</sup> E. NOVELLINO (a cura di) *op. cit.*, I. BOSCHI, V. CALDERAZZO, S. ROMANO, S. BONATO, S. DE TOMASI, *La Farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Il ruolo del titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio*, 192 ss.

<sup>17</sup> P. MINGHETTI, *La normativa del farmaco, Confronto tra il Decreto Legislativo 219/06, la nuova Farmacovigilanza e la Direttiva europea 2001/83/CE, Parte II, Tecniche nuove*, Milano, 2017; F. MERUSI, *Limiti alla concorrenza e Stati “recalcitranti”: il caso della direttiva “Codice del farmaco” non recepita dall’ordinamento italiano e del disegno di legge sugli emoderivati*, in *Riv. It. Dir. Pubbl. Com.*, 2004, 1187 ss.; Il d.lgs. 219/2006 diede attuazione anche alla direttiva 2003/94/Ce, che stabiliva i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano.

<sup>18</sup> Art. 1, c. 2, punto e) del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015.

<sup>19</sup> Agenzia Italiana del Farmaco. La nuova normativa di farmacovigilanza.  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

<sup>20</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op. cit.*, S. CAMMARATA, G. CAPONE, V. ORLANDO, A. PISCITELLI, *La farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Il ruolo delle autorità regolatorie*, 211 ss.

avere la responsabilità di monitorare in modo continuo la sicurezza dei medicinali per uso umano per cui ha ricevuto autorizzazione, di informare le autorità di eventuali modifiche in grado di influire sull'autorizzazione all'immissione in commercio, precisando che devono essere comunicate tutte le informazioni disponibili, comprese quelle relative ad un uso diverso del medicinale rispetto a quello indicato nell'AIC»<sup>21</sup>.

Il titolare di AIC è sempre responsabile in materia di farmacovigilanza; annota tutte le sospette reazioni avverse e trasmette dei rapporti periodici sulla sicurezza dei farmaci alle autorità competenti<sup>22</sup>. Inoltre, prima di interfacciarsi con i consumatori per eventuali problematiche attinenti al farmaco per cui ha ricevuto l'autorizzazione, deve necessariamente comunicarle alle Autorità competenti; da ciò si evince l'importanza del titolare di AIC per garantire la sicurezza all'interno dell'ordinamento pubblico<sup>23</sup>.

Al fine di poter dare una visione sistematica del sistema farmacovigilanza è necessario segnalare che «le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie, devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura, che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Le strutture sanitarie private, diverse da quelle richiamate nel primo periodo, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della azienda sanitaria locale competente per territorio»<sup>24</sup>.

In conclusione, posto che la farmacovigilanza rappresenta lo studio che precede il rilascio dell'AIC, con il fine di controllare la sperimentazione del farmaco lontano dai laboratori di ricerca, è possibile che gli studi e le informazioni successive al rilascio del permesso determinino dei cambiamenti; l'obiettivo della farmacovigilanza è proprio quello di

---

<sup>21</sup> Considerando 18, Reg. UE 125/2010.

<sup>22</sup> Tali rapporti devono essere presentati ogni sei mesi dal rilascio dell'AIC fino all'immissione in commercio e per i primi due anni successivi alla stessa, mentre successivamente ogni tre anni. E. BELLISARIO, A. CORVINO, P. OCCHIUZZI, *La nuova tutela del consumatore, tra regolazione europea e Authority nazionale, settore farmaceutico*, in *Consumerism 2014*, settimo rapporto annuale, 2014, 41.

<sup>23</sup> Art. 130, co. 9, D.lgs. 24 aprile 2006, n. 219.

<sup>24</sup> Art. 132, co. 1, D.lgs 24 aprile 2006, n. 219.

permettere un controllo stabile e continuativo sul farmaco in termini di rischio/beneficio<sup>25</sup>.

Il rilascio di AIC da parte di AIFA è infatti sospendibile, revocabile o modificabile; e qualora essa ritenga che si tratti di una questione urgente può sospendere l'AIC immediatamente e darne avviso all'EMA (*European Agency for Medicines*/Agenzia Europea dei Medicinali) il giorno successivo<sup>26</sup>.

### 3. Le autorità regolatrici: AIFA ed EMA.

In Italia la farmacovigilanza è prerogativa dell'AIFA<sup>27</sup>. Il sistema nazionale italiano di FV cura l'inserimento e l'aggiornamento dei cd. ADRs nella Rete nazionale della farmacovigilanza (RNF) gestita direttamente dalla stessa AIFA; questi dati vengono trasmessi periodicamente anche all'EudraVigilance, *database* europeo per la gestione dei farmaci affidato all'Agenzia Europea per i medicinali<sup>28</sup>.

L'AIFA è stata istituita nel 2003 con il D.l. 263/2003, successivamente convertito in l. 326/2003; si tratta di un ente di diritto pubblico, autonomo da un punto di vista organizzativo, patrimoniale, finanziario e gestionale<sup>29</sup>.

L'Agenzia svolge i propri compiti sotto la direzione e vigilanza del Ministero della Salute, in assoluta autonomia, trasparenza ed economicità; AIFA ricopre un ruolo fondamentale non soltanto nel processo regolatorio del farmaco, ma anche nell'attività di comunicazione, guida nell'attività di sperimentazione clinica, in collaborazione con le singole Regioni, l'Istituto

---

<sup>25</sup> Per il rapporto tra il Comitato per i medicinali per uso umano e quello dei rischi per la farmacovigilanza, vedi art. 5, co. 2, Reg. CE 726/2004.

<sup>26</sup> E. BELLISARIO, A. CORVINO, P. OCCHIUZZI, *op. cit.*, 42.

<sup>27</sup> AIFA può essere definita Autorità regolatrice sotto il profilo dei compiti/funzioni che è chiamata a svolgere, ma non rientra nella categoria delle Autorità Indipendenti poiché a differenza di queste, è sottoposta ad un controllo/vigilanza di tipo politico.

<sup>28</sup> Secondo quanto previsto dal titolo IX del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, e ribadito dall'art. 14 del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'UE.

<sup>29</sup> v. Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco 2016; sul tema: M.P. GENESIN, *La disciplina dei farmaci*, in *Trat. Biod.*, diretto da S. RODOTÀ, P. ZATTI, in *Salute e sanità*, R. FERRARA (a cura di), Giuffrè, Milano, 2010, 619 ss.; M. GNES, *Farmaci*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, II, M.P. CHITI, G. GRECO (a cura di), Giuffrè, Milano, 2007, 1076 ss.



Superiore di Sanità (ISS), i centri di ricovero e cura a carattere scientifico e le Società Scientifiche<sup>30</sup>.

AIFA in virtù della sua autonomia giuridica ed economica stipula con altre pubbliche amministrazioni nazionali e sovranazionali contratti di consulenza, servizio, collaborazione, assistenza, supporto e promozione.

L'operato dell'Agenzia deve essere conforme ai criteri di imparzialità, efficienza ed economicità, in modo tale che tutte le attività inerenti al diritto alla salute e in particolare all'accesso ai farmaci siano supportate economicamente in base al limite massimo di spesa sostenibile dallo Stato; quello alla salute, infatti, è un diritto finanziariamente condizionato<sup>31</sup>.

I criteri economici calibrati sulla disponibilità di risorse statali costituiscono fattore determinante nel Sistema sanitario e di conseguenza anche nel settore farmaceutico. Tale influenza dominante trova riscontro anche nella struttura stessa di AIFA, dove il Ministro della salute in accordo con la Conferenza Stato - Regioni, nomina sia il direttore generale che il consiglio di amministrazione; il presidente del collegio dei revisori è nominato dal Ministro dell'Economia. Questo a sua volta contribuisce, da un lato all'approvazione del regolamento che disciplina l'attività di AIFA (così come per ogni Agenzia pubblica) ex art. 17 l.400/1988; dall'altro egli può rettificare il bilancio dell'Agenzia<sup>32</sup>.

AIFA, infatti, se da un lato è finanziata dallo Stato, si autofinanzia in virtù dei rapporti di lavoro instaurati con soggetti pubblici o privati, connessi alla costosa vita del farmaco (ad esempio le spese sostenute dalle aziende farmaceutiche).

Risulta evidente quindi che l'attività dell'Agenzia sia fortemente influenzata da una pluralità di fattori economici che la potrebbero esporre a situazioni ad elevato rischio corruttivo. Nello schema negoziale del mercato dei farmaci, AIFA rappresenta lo Stato, il quale a sua volta ne costituisce contemporaneamente il principale controllante, finanziatore e acquirente<sup>33</sup>.

Il codice del farmaco (d.l. 219/2006) e successive modificazioni prevede, al fine di garantire l'osservanza della normativa vigente, la collaborazione tra AIFA e diversi soggetti come ad esempio, gli operatori

---

<sup>30</sup> M. MONTEDURO, *Modelli organizzativi e funzione. Il caso dell'Agenzia italiana del Farmaco*, Torino, 2018, 1 ss.

<sup>31</sup> M. SIRACUSA, *Il diritto "informato" ed economicamente condizionato di accesso al farmaco: l'AIFA e la farmacovigilanza*, in *Riv. BioD.*, n. 1/2015, 50.

<sup>32</sup> *Ivi*, 51.

<sup>33</sup> *Ibidem*.

sanitari, le Aziende Sanitarie Locali, le aziende farmaceutiche, i cittadini/pazienti, le Regioni tramite i Centri Regionali di Farmacovigilanza<sup>34</sup>.

I principali compiti di AIFA sono<sup>35</sup>:

- dirigere la Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- incentivare, con l'ausilio delle Regioni, la rilevazione delle sospette ADR che vengono segnalate dagli operatori sanitari e pazienti in Italia;
- individuare tutte le informazioni utili sulle ADR, per salvaguardare la salute dei pazienti;
- stimolare l'informatizzazione dei flussi, coordinando la Rete Nazionale di farmacovigilanza che collega strutture sanitarie e Regioni;
- riunire, controllare, stimare e studiare le segnalazioni di sospette ADR in termini scientifici, al fine di limitare i rischi per la salute pubblica e, ove necessario, stimolare l'intervento delle Autorità regolatorie sull'AIC precedentemente rilasciata;
- incentivare ed armonizzare, anche in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia<sup>36</sup>.

Inoltre, risulta opportuno sottolineare che AIFA, al fine di garantire l'equilibrio economico in base al tetto di spesa stabilito annualmente dallo Stato, regola insieme alle Regioni e l'industria, la spesa farmaceutica<sup>37</sup>.

L'AIFA è infine il referente nazionale dell'Agenzia europea per i medicinali sia per le procedure comunitarie inerenti al rilascio di AIC, che per la registrazione dei farmaci<sup>38</sup>.

Una volta analizzata la normativa di supporto all'attività di FV dell'Agenzia è necessario soffermarsi su quegli aspetti critici direttamente collegati al ruolo svolto da AIFA.

La letteratura recente sottolinea infatti che, nonostante un'eccessiva burocratizzazione dei processi vi sono delle evidenti lacune normative. Su

---

<sup>34</sup> A. CAUDURO, *L'accesso al farmaco*, in *Memorie del Dipartimento di Giurisprudenza dell'Università di Torino 3/2017*, Ledizioni, Milano, 2017, 9 ss.

<sup>35</sup> v. M. SIRACUSA, *op. cit.*, 45 ss.

<sup>36</sup> Le competenze dell'Agenzia italiana del farmaco sono contenute all'articolo 48, commi 3 e 5, della legge istitutiva, D.l. 263/2003 (successivamente modificato in l. 326/2003; v. E NOVELLINO (a cura di) *op. cit.*, 217 ss.

<sup>37</sup> E. BELLISARIO, A. CORVINO, P. OCCHIUZZI, *op. cit.*, 23.

<sup>38</sup> C. JOMMI, *Agenzia del farmaco a confronto. L'Agenzia regolatrice italiana e quella degli altri Paesi Europei*, in *Aboutpharma*, luglio/agosto 2008 n. 60, 4 ss.

tale premesse, l'Agencia offrirebbe una tutela del diritto alla salute del cittadino forse, solo in via indiretta: garantendo l'unitarietà del sistema farmaceutico e la farmacovigilanza. Di conseguenza, tutelando il diritto alla salute come interesse della collettività, ne scaturisce la tutela dello stesso come diritto dell'individuo<sup>39</sup>.

Questi argomenti sono stati seguiti dalle blasonate vicende giudiziarie che hanno coinvolto AIFA con l'accusa di non aver assolto ai propri obblighi di vigilanza e di controllo del mercato farmaceutico<sup>40</sup>.

Il caso conosciuto in Italia come *Avastin-Lucentis* deriva dalla storica sentenza *Hoffmann – La Roche* della Corte di Giustizia 23 gennaio 2018<sup>41</sup> inerente all'utilizzo di farmaci *off label*.

Le due aziende protagoniste della vicenda giudiziaria avrebbero infatti fatto "cartello", per vendere un medicinale ad un prezzo dieci volte superiore rispetto quello già presente sul mercato determinando quindi un ingente danno economico al SSN<sup>42</sup>.

Secondo la ricostruzione dei giudici, AIFA avrebbe omesso di vigilare e la stessa Agenzia, pur respingendo tutte le accuse di una sua presunta responsabilità, avrebbe riconosciuto delle gravi lacune normative sull'utilizzo dei farmaci *off label*<sup>43</sup>.

---

<sup>39</sup> M. SIRACUSA, *op.cit.*, 58.

<sup>40</sup> *Ibidem*.

<sup>41</sup> L'AGCM con provvedimento n. 24823 del 27 febbraio 2014 ha sanzionato le società farmaceutiche *HoffmannLa Roche Ltd e Novartis Ag*, nonché le loro controllate *Novartis Farma Spa e Roche Spa*, con l'accusa di aver posto in essere, in violazione dell'art. 101 Tfu, un'intesa orizzontale restrittiva della concorrenza con l'obiettivo di una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti a danno della spesa sanitaria pubblica e privata: introiti derivanti, nel caso del gruppo *Novartis*, dalle vendite dirette di *Lucentis* e dalla partecipazione del 33% detenuta in *Roche*; nel caso del gruppo *Roche*, dalle royalties ottenute sulle stesse tramite la propria controllata *Genentech*.

<sup>42</sup> Per la disamina della sentenza della CGUE v. L. BUSATTA, *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in *DPCE online*, 1, 2019.

<sup>43</sup> «Il 26 settembre 2005 l'Agencia Italiana del Farmaco (Aifa) ha recepito l'Aic concessa a livello europeo ad *Avastin* dall'European Medicines Agency (Ema) per il trattamento dei tumori metastatici colorettali, inserendo contestualmente il farmaco in classe H [la classe dei farmaci utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e interamente a carico del servizio sanitario nazionale (Ssn)]. *Lucentis* ha invece ottenuto dall'Aifa l'Aic per il trattamento dell'*Amd* il 31 maggio 2007 ed è stato inserito inizialmente in classe C (quella relativa ai farmaci non rimborsabili), a causa del mancato accordo tra Aifa e *Novartis* a proposito del prezzo di rimborso, mentre solo nel dicembre del 2008 è stato ammesso alla rimborsabilità (in classe H). E difatti l'utilizzo *off-label* di *Avastin* è stato inserito dall'Aifa nel maggio 2007 nella Lista 648 con riferimento al trattamento delle *maculopatie essudative* e del *glaucoma neovascolare*. Successivamente, a seguito dell'approvazione e ammissione alla rimborsabilità nel nostro Paese di altri farmaci, tra cui il

Vi sono stati altri due casi che hanno evidenziato delle carenze normative relativamente la farmacovigilanza e l'uso dei farmaci *off label*. Il primo fu quello inerente al caso del Tamiflu del 2009<sup>44</sup>; il secondo relativo ad un procedimento del 2008, dove AIFA è stata accusata di aver ritardato ed in certi casi omesso la correzione dei foglietti illustrativi di medicinali ad uso comune (di fascia C) la cui assunzione avrebbe determinato gravi rischi per la salute dell'uomo; vicenda che ha determinato così la sostituzione delle figure apicali di AIFA<sup>45</sup>.

La dottrina ha evidenziato, rispetto tali avvenimenti, che l'Agenzia non ha osservato l'art. 32 Cost. nella sua interezza, non avendo garantito una tutela piena all'individuo circa il suo diritto ad essere costantemente informato circa gli effetti dei farmaci; infatti, solo rendendo tutti i soggetti più consapevoli sarà possibile garantire la piena libertà di scelta, e quindi se sottoporsi o meno alle cure<sup>46</sup>.

Sarebbe infatti auspicabile un ripensamento circa l'organizzazione dell'Agenzia stessa e i mezzi di informazione al cittadino. Potrebbe essere risolutivo, al fine di garantire maggiore autonomia e trasparenza rispetto ai poteri politici, far avvicinare l'AIFA al concetto di Autorità Indipendente, in

---

*Lucentis, autorizzati per il trattamento delle patologie in questione, l'Aifa ha escluso la rimborsabilità di Avastin off-label per tali malattie e nel 2012 ha eliminato completamente Avastin dalla Lista 648, richiamando a tal fine le modifiche e integrazioni del documento relativo alle indicazioni terapeutiche (ossia il riassunto delle caratteristiche del prodotto, Rcp) introdotte il 30 agosto 2012 da Ema. In tale contesto si inserisce la condotta delle imprese Roche e Novartis, che, secondo l'Agcm, avrebbero posto in essere un'intesa orizzontale unica e complessa realizzata attraverso una pluralità di condotte concertate, in violazione dell'art. 101 Tfu e volta a realizzare una differenziazione artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis, che sarebbero da considerare invece farmaci equivalenti sotto ogni profilo, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico del primo per condizionare la domanda a favore del secondo, attraverso la produzione e diffusione di notizie in grado di ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi intravitreali di Avastin. Finalità di tali condotte sarebbe stata quella di impedire che le applicazioni off-label di Avastin erodessero quelle on-label di Lucentis, ovvero il prodotto più costoso dalle cui vendite derivano profitti per entrambe le società», v. M. COLANGELO – M. MAGGIOLINO, *Il caso Avastin-Lucentis alla prova della Corte di Giustizia*, in *Mer. Conc. Reg.*, n. 2, 2018, 299 ss.*

<sup>44</sup> Si tratta di una vicenda legata ad un farmaco acquistato dallo Stato italiano nel 2009, con un impiego ingente di risorse, per apportare un rimedio alla pandemia, mai verificatasi, di influenza suina. In questo caso si denunciò (oltre alla ingente e immotivata spesa a carico del SSN, ergo della collettività) anche il fatto che l'AIFA omise gli effetti negativi che il farmaco poteva causare nell'organismo umano, v. G. MACIOCCO, *Il caso Tamiflu e la reputazione di Big Pharma*, in *Sossanità*, 6, 2017.

<sup>45</sup> M. SIRACUSA, *op.cit.*, 58.

<sup>46</sup> Sul tema si v. A. PICCOLI, *L'equivalenza terapeutica e l'incertezza dell'Agenzia italiana del farmaco*, in *Stud. Iu.*, n. 5, 2018.

modo da filtrare quelle che sono le costanti pressioni politiche ed imprenditoriali a cui è costantemente sottoposta; inoltre sarebbe auspicabile una semplificazione del foglio illustrativo, fonte diretta di veicolazione dell'informazione al paziente, il quale molto spesso non ha dimestichezza con termini scientifico-medici, in modo da evitare possibili confusioni e allarmismi circa il corretto inquadramento di un farmaco<sup>47</sup>.

L'EMA<sup>48</sup> infine, dotata di personalità giuridica e con sede ad Amsterdam<sup>49</sup>, è l'organismo della CE «responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali»<sup>50</sup>.

La disciplina che regola l'azione dell'EMA, la sua organizzazione nonché i principi fondamentali, è contenuta nel regolamento (CE) n. 726/2004.

I comitati rappresentano il cuore pulsante dell'Agenzia<sup>51</sup>; questi sono composti da un rappresentante per ciascun Stato membro, e formulano valutazioni di carattere scientifico imparziali ed indipendenti dallo Stato di appartenenza.

Inoltre, al fine di rendere più efficace ed efficiente il suo operato, l'EMA svolge i suoi compiti all'interno di una rete regolamentare di cui fanno parte le Autorità nazionali competenti e la Commissione europea<sup>52</sup>.

L'EMA svolge principalmente tre compiti.

Il primo è quello di offrire, qualora venga interpellata, pareri scientifici agli Stati membri e alle Istituzioni della Comunità «del più alto livello» tecnico-scientifico, riguardo tutte le problematiche relative alla valutazione

<sup>47</sup> M. SIRACUSA, *op.cit.*, 59.

<sup>48</sup> L'Agenzia è stata istituita «formalmente» dal Reg. CE n. 726/2004 dal momento che i profili strutturali e funzionali rimangono, sostanzialmente, quelli introdotti dal Reg. CEE n. 2309/93.

<sup>49</sup> Prima della Brexit aveva sede a Londra.

<sup>50</sup> Art. 55, Reg. CE n. 726/2004 che ribadisce quanto previsto dall'art. 49 del Reg. CEE n. 2309/93.

<sup>51</sup> All'interno di EMA troviamo sette comitati scientifici:

- comitato per i medicinali per uso umano (CHMP);
- comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC);
- comitato per i medicinali veterinari (CVMP);
- comitato per i medicinali orfani (COMP);
- comitato per i medicinali vegetali (HMPC);
- comitato per le terapie avanzate (CAT);
- comitato pediatrico (PDCO).

<sup>52</sup> M. FILICE, *L'Accountability della European medicines Agency*, in *Riv. It. Dir. Pubbl. Com.*, fasc. 6, 2018, 1013.

della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali per uso umano e veterinario all'interno delle procedure centralizzate e decentrate di autorizzazione<sup>53</sup>.

La seconda attività è quella di elaborare le linee guida in base alle quali verranno formulate le domande di riconoscimento a livello europeo; ed infine, la terza è quella di monitorare il farmaco a seguito dell'immissione in commercio e provvedere alla sua farmacovigilanza<sup>54</sup>.

Nei Paesi dell'UE affinché un medicinale entri in commercio è necessario il rilascio di un'autorizzazione dall'autorità competente dello Stato membro o dalla Commissione Europea, sulla base di un'opinione scientifica del CHMP dell'EMA. Il sistema di regolamentazione dell'UE infatti, mette a disposizione diverse modalità per ottenere l'AIC.

Vi sono le autorizzazioni nazionali e comunitarie; le prime vengono rilasciate dalle Autorità competenti dei singoli Stati, circa i medicinali destinati ad essere commercializzati in quel determinato Paese; le seconde invece disciplinano l'iter per il rilascio di una singola autorizzazione valida per l'intera UE o solo per alcuni dei suoi Paesi; queste procedure possono essere centralizzate (CP), di mutuo riconoscimento (MRP) o decentrate (DCP)<sup>55</sup>. La CP<sup>56</sup> è una procedura unica valida su tutto il territorio europeo,

---

<sup>53</sup> Art. 57 del Reg. CE n. 726/2004 (Regolamento istitutivo), riprendendo l'art. 51 del Reg. CEE n. 2309/93.

<sup>54</sup> Sul tema si veda M. VENEGONI, *La nuova legislazione europea sulla farmacovigilanza*, in *Ric. & Prat.*, 2012, Vol. 28(3), 123 ss.

<sup>55</sup> G. LUCIGNANI (a cura di) *Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci*, A.R. MARRA, C. ZAPPALÀ, *Le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano*, Springer, Milano, 2013; E. NOVELLINO (a cura di), *op.cit.*, 69 ss.

<sup>56</sup> Art. 13, c. 1 del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. Le categorie farmacologiche interessate, presenti nell'allegato di questo Regolamento, sono le seguenti:

1. Medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, quali: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.
2. Medicinali veterinari destinati principalmente a essere utilizzati come stimolatori per migliorare la crescita o la produttività degli animali trattati.
3. Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nell'UE, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie: sindrome da immunodeficienza acquisita; cancro; disordini neuro degenerativi; diabete; malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie (in vigore dal 20 maggio 2008); malattie virali (in vigore dal 20 maggio 2008);
4. Medicinali designati come orfani, ai sensi del Regolamento n. 141 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999;

con la quale si autorizza l'immissione in commercio di un nuovo medicinale<sup>57</sup>.

Le aziende farmaceutiche presentano un'unica domanda di autorizzazione all'EMA. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) dell'Agenzia predispone una valutazione scientifica rispetto alla domanda che le è pervenuta e invia alla Commissione europea un parere positivo o negativo circa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Qualora anche la Commissione europea dia esito positivo, l'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati membri dell'UE. L'utilizzo di tale procedura è obbligatorio per i medicinali più innovativi, tra cui quelli per le malattie rare<sup>58</sup>.

Quando invece, l'autorizzazione farmaceutica deve operare in diversi Stati membri, l'azienda farmaceutica può avviare la procedura di mutuo riconoscimento o decentrata.

La procedura di MRP<sup>59</sup> prevede che l'AIC di un medicinale operi non soltanto nel Paese di rilascio ma anche in altri Stati membri.

Se l'autorizzazione di un farmaco è stata concessa ad un Paese del SEE (Spazio Economico Europeo) da un'Autorità nazionale competente (in Italia l'AIFA), l'azienda farmaceutica può chiedere l'estensione dell'autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati SEE, allegando la medesima documentazione presentata allo Stato che per primo ha autorizzato il medicinale. Tale Stato è detto "di riferimento" (*Reference Member State, RMS*), in quanto predispone il rapporto di valutazione scientifica che viene presentato e approvato dagli altri Stati membri.

Quest'ultimi, che sono chiamati ad esprimersi circa l'estensione dell'AIC sono denominati "Paesi interessati" (*Concerned Member State, CMS*)<sup>60</sup>.

---

5. Medicinali per terapie avanzate, quali definiti all'art. 2 del Regolamento n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007.

<sup>57</sup> Sul tema si veda, G. F. FERRARI (a cura di) *Osservatorio del farmaco*, V. SALVATORE, *Lo scenario europeo: L'Unione Europea individua gli obiettivi e definisce la strategia per affrontare le nuove sfide del mercato dei medicinali*, Egea, Milano, 2020.

<sup>58</sup> European Medicine's Agency, *Il sistema normativo europeo dei medicinali: un approccio unitario alla regolazione dei medicinali in tutta l'Unione europea*, 2016.

<sup>59</sup> Direttiva n. 83 (CE) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 costituisce la base legale che ha introdotto la procedura definita di "mutuo riconoscimento" (MRP).

<sup>60</sup> AIFA, DOCUMENTO PROGRAMMATICO – Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Farmacisti, 2018.

Qualora il medicinale invece non abbia ricevuto l'AIC dallo Stato membro di appartenenza, si dovrà necessariamente far ricorso alla procedura decentrata, in quanto non sarà possibile esperire la procedura di mutuo riconoscimento non essendoci alcuna autorizzazione a monte. Con l'autorizzazione decentrata viene inoltrata nello stesso momento la domanda di AIC sia nello Stato di riferimento (RMS) che in uno o più Paesi interessati (CMS)<sup>61</sup>.

Il sistema normativo dell'UE è incentrato sulla trasparenza delle sue modalità operative e decisionali. Infatti, qualora venga rilasciata o meno un AIC, a seguito del giudizio di EMA, viene pubblicata una relazione pubblica di valutazione (EPAR). La medesima procedura avviene per i farmaci autorizzati dagli stati membri; tutte le informazioni sulla valutazione dei medicinali sono reperibili all'interno di una relazione pubblica<sup>62</sup>.

Una volta analizzata la normativa di supporto all'attività di FV di EMA è necessario soffermarsi su quegli aspetti critici direttamente collegati al ruolo svolto dall'Agenzia stessa. È bene ricordare infatti, che EMA nasce grazie ai finanziamenti dell'Unione Europea e delle aziende farmaceutiche, al fine di uniformare e armonizzare le legislazioni degli Stati membri per quanto concerne la normativa del farmaco. L'agenzia non si sostituisce alle Autorità nazionali, ma opera secondo una *vision* di raccordo con le stesse, nel rispetto di quelle che sono le differenze ma anche le diverse problematiche che affliggono ciascun Stato membro circa il mercato dei medicinali<sup>63</sup>.

Tuttavia, ciò determina non poche questioni di armonizzazione della normativa, sia sotto il profilo della procedura di autorizzazione/registrazione del farmaco, sia sotto il profilo della diffusione dei farmaci sul territorio europeo soprattutto per ciò che concerne le diverse regole circa la rimborsabilità dei medicinali, che potrebbe agevolare ed essere determinante nella realizzazione di abusi della disciplina sulla concorrenza<sup>64</sup>.

L'EMA esercita una pluralità di funzioni, che le consentono l'esercizio di altrettanti poteri, da quello regolamentare sotto il controllo della Commissione europea, a quello di vigilanza in coordinamento con le Agenzie nazionali, fino a quello sanzionatorio.

---

<sup>61</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op.cit.*, 70 ss.

<sup>62</sup> E. BELLISARIO, A. CORVINO, P. OCCHIUZZI, *op. cit.*, 34.

<sup>63</sup> M. SIRACUSA, *op.cit.*, 52.

<sup>64</sup> Sul tema si veda anche S. GARATTINI, V. BERTELÉ, *Per una legislazione farmaceutica al servizio dell'ammalato*, in *Riv. BioD.*, n. 1, 2015.



EMA infatti esercita un'influenza ed un potere dominante in ambito farmaceutico, decidendo tra l'altro sull'assegnazione dei finanziamenti europei per le attività di sperimentazione degli Stati membri<sup>65</sup>.

Secondo una costante letteratura si potrebbero sollevare molti dubbi circa l'idoneità di EMA nella gestione dei finanziamenti dei progetti di sperimentazione europea così come la mancanza di trasparenza nei suoi processi decisionali<sup>66</sup>.

Per quanto concerne quest'ultimo aspetto la documentazione che accompagna l'autorizzazione all'immissione in commercio, vale a dire il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'opuscolo, è ancora preparata dall'industria, la quale omette informazioni importanti per medici e pazienti, come, ad esempio, il confronto con altri farmaci della stessa classe terapeutica. Inoltre, e soprattutto, viene segnalata una mancanza di trasparenza circa l'esercizio del diritto di accesso agli atti e più in generale sul rispetto del diritto all'informazione del paziente/cittadino europeo<sup>67</sup>.

Per quanto attiene invece la gestione dei finanziamenti, occorre evidenziare che oggi il CHMP ricopre un ruolo dominante. Infatti, per il rilascio di contributi normalmente ingenti alle industrie farmaceutiche, questo fornisce delle consulenze scientifiche, atte ad aiutarle a disegnare gli studi, i quali, vengono poi valutati dallo stesso comitato; il CHMP inoltre valuta i ricorsi alle proprie decisioni, è cioè responsabile sia della farmacovigilanza che del ritiro dei farmaci che ha autorizzato; i pareri scientifici, i ricorsi, e i ritiri invece dovrebbero essere di competenza di comitati indipendenti dal CHMP<sup>68</sup>.

Una volta i farmaci potevano essere approvati in circostanze eccezionali, cioè nonostante la mancanza di prove complete di efficacia e sicurezza. Oggi vediamo anche "approvazioni condizionate", che spesso non sono seguite dagli studi che l'EMA richiede al produttore. Ciò può essere pericoloso per i pazienti, in quanto sposta ulteriormente l'onere della prova dal *pre al post-marketing*<sup>69</sup>.

---

<sup>65</sup> Sul tema si v. A. CURTO, K. VAN DE VOOREN, L. GARATTINI, *Market approval for drugs in the EU: time to change direction?*, in *Eur. J. H. Econ.*, n. 18, 2017; M. FILICE, *op.cit.* 1013 ss.

<sup>66</sup> M. SIRACUSA, *op.cit.*, p. 52.

<sup>67</sup> S. GARATTINI, *The European Medicines Agency is still too close to industry*, in *British Medical Journal*, v. 353, 2016, 1 ss.; v. anche R. BANZI, V. BERTELÉ, J. DEMOTES, MAINARD, et al., *Fostering EMA's transparency policy*, in *Eur. J. Int. Med.*, 2014.

<sup>68</sup> S. GARATTINI, *op. cit.*, 1 ss.

<sup>69</sup> R. BANZI, S. GARATTINI, V. BERTELÉ, C. GERARDI, *Conditional approval of medicines by the EMA*, in *Brit. Med. Jou.*, v. 357, 2017.

Sono trascorsi più di 20 anni dalla decisione di istituire un'agenzia unica per l'approvazione dei medicinali, al fine di facilitare la preparazione dei fascicoli da parte dell'industria e armonizzare la disponibilità dei farmaci in Europa<sup>70</sup>; sfortunatamente, tuttavia, sembrerebbe che gli interessi economici degli Stati membri e delle *lobbies* industriali hanno finora ostacolato l'adozione di leggi e norme che favoriscono gli interessi esclusivi dei pazienti<sup>71</sup>.

#### 4. *Analisi normativa: le modifiche introdotte dal D.M. 30 aprile 2015.*

Le norme relative alla farmacovigilanza sono state oggetto negli ultimi anni di complesse modifiche<sup>72</sup>.

L'adozione del regolamento n. 1235 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, della Direttiva n. 84 (dei medesimi organi) e la pubblicazione delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), hanno segnato un profondo cambiamento della precedente disciplina. Il regolamento UE n. 1235/2010 è entrato in vigore il 2 luglio 2012, modificando il Regolamento CE 726/2004 in relazione ai medicinali autorizzati tramite la procedura centralizzata. Successivamente il 21 luglio 2012 è entrata in vigore la Direttiva 2010/84/ UE che modifica la precedente 2001/83/CE relativamente ai farmaci autorizzati con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata.

---

<sup>70</sup> Council regulation (EEC) no 2309/93 of 22 July 1993. Official Journal of the European Communities No L 214 Aug 24:1.

<sup>71</sup> R. BANZI, S. GARATTINI, C. GERARDI, *Approvals of drugs with uncertain benefit – risk profiles in Europe*, in *Eur. J. Int. Med.*, 2015, 572 ss.

<sup>72</sup> Nel 2001 la Comunità europea si è dotata di un testo unico per i farmaci; questo ha subito negli anni successivi profonde modifiche, sostituendo le direttive precedenti in relazione a temi come l'AIC e la vendita del medicinale. Posta l'importanza della normativa europea nel nostro ordinamento è bene precisare che il regolamento ha portata generale, è obbligatorio in tutti i suoi elementi e trova diretta applicabilità negli Stati membri; la direttiva invece, non soltanto può rivolgersi anche solo ad alcuni Stati membri, ma soprattutto la sua forza vincolante è circoscritta, nel senso che obbliga lo Stato a cui è indirizzata alla realizzazione entro un termine ivi stabilito ad un risultato da conseguire, disinteressandosi in merito ai mezzi ed alle forme idonee alla sua applicazione. Per cui in questi casi sarà necessaria una norma di recepimento da parte del Paese membro; per maggiori approfondimenti v. R. ADAM – A. TIZZANO, *Manuale di diritto dell'Unione europea*, Giappichelli, Torino, 2017.

Le direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE sono state recepite nel nostro ordinamento dal Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015<sup>73</sup>.

La prima modifica da segnalare è quella inerente alla nozione di ADR<sup>74</sup>; l'art. 1 del D.M. 2015 prescrive che «per reazione avversa si deve intendere la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale». Il titolare di AIC quindi dovrà segnalare non soltanto gli effetti nocivi e non voluti del farmaco in conformità all'autorizzazione ricevuta, ma anche le conseguenze derivanti dall'uso non conforme all'AIC, come il sovradosaggio, errori terapeutici, l'uso *off-label*, l'abuso e ogni reazione avversa associata all'esposizione per motivi professionali. Inoltre, viene evidenziata la necessità di segnalare anche il semplice sospetto di ADR<sup>75</sup>.

L'attuale normativa mira non soltanto ad aumentare la trasparenza ma anche a rafforzare i sistemi di farmacovigilanza sia dell'Agenzia, sia degli Stati membri e del titolare di AIC.

Infatti, in relazione a quest'ultimo, l'art. 2 del Decreto aggiorna i contenuti della domanda di autorizzazione da presentare ad AIFA; oltre ai requisiti previsti dall'art. 8 del D.lgs. 26 aprile 2006 n. 219, e successive modificazioni, il richiedente dovrà fornire:

- un riassunto del sistema di farmacovigilanza in cui si deve allegare la certificazione che il richiedente possiede un responsabile per la FV; in relazione a quest'ultimo, è necessario indicare tutte le informazioni personali e telefoniche per il contatto, e la certificazione circa la sua disponibilità economica per svolgere i compiti assegnatigli;
- il piano di gestione del rischio con la sua sintesi;
- copia dei documenti relativi alle autorizzazioni eventualmente concesse in Stati membri o terzi; le eventuali ADR; rapporti periodici

---

<sup>73</sup> v. F.E. BERNARDINI, *Gli studi osservazionali sui farmaci: il DM 30 aprile 2015*, in *Boll. SIFO*, vol. 62, f. 2, 2016, 105 ss.

<sup>74</sup> La precedente definizione di reazione avversa al farmaco identificava come ADR «qualsiasi reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche», escludendo dunque eventuali reazioni conseguenti ad un utilizzo del farmaco non conforme alle indicazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

<sup>75</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op.cit.*, 214 ss.

sulla sicurezza del farmaco (PSUR); riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo (FI); particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nell'Unione che in un Paese terzo, con relativa motivazione<sup>76</sup>.

Tra questi allegati, uno degli aspetti di maggiore rilievo attiene la presentazione ad EMA degli PSUR (*Periodic Safety Update Report* - Rapporti periodici di aggiornamento alla sicurezza) ossia la valutazione periodica del rapporto beneficio-rischio di un medicinale il quale fornisce un'analisi della sicurezza ed efficacia durante il suo ciclo di vita<sup>77</sup>.

In relazione ad AIFA invece, la nuova normativa, agli artt. 4 e 5, prevede che debbano essere redatti e resi pubblici, attraverso il suo portale:

1. un rapporto di valutazione attinente i test farmacologici preclinici;
2. gli studi clinici concernenti il sistema di gestione del rischio e di farmacovigilanza;
3. riassunti delle caratteristiche del prodotto;
4. fogli illustrativi;
5. Piani di gestione del rischio.

L'Agenzia dovrà inoltre fornire un elenco dei farmaci soggetti a monitoraggio addizionale, facilmente identificabili tramite un triangolo equilatero rovesciato di colorazione nera (si tratta di medicinali che contengono nuove sostanze attive non presenti in quelli autorizzati in Europa alla data dell'1 gennaio 2011; biologici e biosimilari; prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali; molecole soggette a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC)<sup>78</sup>.

La novità di maggiore rilievo, al fine di accrescere il coinvolgimento dei cd. segnalatori (pazienti e operatori sanitari) è stata quella relativa le modalità di segnalazione delle ADR. Queste ultime possono essere presentate tramite il modello cartaceo (già dal 2003)<sup>79</sup> e dal 2017 anche via web tramite il sito <https://vigifarmaco.it>.

---

<sup>76</sup> MINGHETTI, *op. cit.*, 195 ss.

<sup>77</sup> Art. 130 D.lgs. n. 219/2006; art. 25 e 26 D.M. 2015.

<sup>78</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op. cit.*, 195 ss.

<sup>79</sup> Il Decreto 31 maggio 2019 relativo all'Abrogazione del decreto 12 dicembre 2003, recante «Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini», prevede agli artt. 1 e 2 che:

1. Il decreto del Ministro della salute 12 settembre 2003, recante «Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini», è abrogato.
2. Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) a farmaci o vaccini per il paziente, nonché la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) per i medici

Tutti gli operatori sanitari devono segnalare entro due giorni le sospette reazioni avverse ai farmaci; la tempistica si riduce a trentasei ore per vaccini e medicinali di origine biologica<sup>80</sup>.

Inoltre, sia i titolari di AIC che AIFA secondo gli artt. 23 e 24 del D.M. 2015, sono deputati, al fine di facilitare le segnalazioni, a registrare e trasmettere per via elettronica, alla banca dati *Eudravigilance*, le informazioni sulle sospette ADR; il titolare di AIC è tenuto a segnalare quelle non gravi entro i 90 giorni successivi al giorno in cui lo stesso viene a conoscenza dell'evento accaduto all'interno dell'Unione; l'informativa da parte di AIFA deve essere anche inviata entro 90 giorni, che però decorrono da quando queste vengono inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza; per gli ADRS gravi entrambi i soggetti hanno l'obbligo di segnalazione entro i 15 giorni<sup>81</sup>.

Il ruolo dell'*Eudravigilance*, banca dati europea in cui confluiscono le segnalazioni di sospette reazioni avverse, risulta rafforzato dalla riforma, in quanto costituisce, in continuo aggiornamento, la principale raccolta di informazioni della farmacovigilanza. Le Autorità degli stati membri, le Agenzie e i titolari di AIC, al fine di redigere il rapporto beneficio/rischio dei farmaci, monitorano periodicamente i contenuti della banca dati europea al fine di individuare nuovi rischi e reazioni avverse note<sup>82</sup>.

Ulteriore aspetto innovativo riguardo la FV è l'istituzione all'interno di EMA del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza cd. PRAC<sup>83</sup>.

A questo partecipano i *scientific experts* in qualità di rappresentanti di ogni Stato membro, e i rappresentanti di pazienti ed operatori sanitari. La necessità di istituire tale comitato nasce dal presupposto che il funzionamento del sistema di FV sia molto complesso e di conseguenza richieda la presenza di personale altamente qualificato con esperienza nel

---

e altri operatori sanitari con la relativa guida alla compilazione, sono predisposte dall'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 22 del decreto 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)», e pubblicate sul sito istituzionale della medesima Agenzia.

<sup>80</sup> Art. 22, c. 2 e 3 del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015.

<sup>81</sup> E. GALFRASCOLI, *Come cambia la farmacovigilanza*, in *Boll. SIFO*, 2014, vol. 60, fasc. 1, 35 ss.

<sup>82</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op. cit.*, 196 ss.; L. FAGIOLI, E. MAGNI, *In che modo i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio gestiscono la registrazione delle informazioni su sospette reazioni avverse provenienti da Eudravigilance? Stato dell'arte e prospettive future*, in *Gio. It. Farm. e Farm.*, 11 (3), 2019, 18 ss.

<sup>83</sup> Comitato istituito a luglio 2012, in base al Regolamento 1235/2010 CE art. 61 ss.

settore<sup>84</sup>. Il PRAC monitora in modo continuativo la sicurezza dei farmaci e formula raccomandazioni al Comitato dei Medicinali per uso Umano e al gruppo di Coordinamento (*Coordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human - CMDh*) riguardo le questioni attinenti alla FV e il sistema di gestione dei rischi; spetterà poi alle Agenzie e alle Autorità competenti recepirle e attuarle nei loro sistemi, potendo anche decidere diversamente con obbligo però di motivazione<sup>85</sup>.

## 5. Conclusioni

Nei paragrafi precedenti, si è evidenziato come il settore farmaceutico svolga un ruolo centrale nel nostro Paese, in quanto coinvolge interessi pubblici e privati, funzionali oltre che al benessere della comunità anche alla sua crescita economica.

In considerazione dell'importanza che la FV ricopre all'interno del nostro ordinamento, tale contributo nasce con l'intento di fornire una visione d'insieme, chiara e lineare per un tema così complesso ed articolato. Alla luce del contesto normativo vigente in materia farmaceutica in generale e in particolare sulla farmacovigilanza, pare evidente che i continui interventi del Legislatore abbiano determinato un sistema eccessivamente frammentato e disomogeneo.

È necessario tuttavia segnalare, seppure brevemente, che indipendentemente dalle prescrizioni in materia di FV, la causa di eterogeneità del sistema va ricercata nel principio posto dall'art. 117 c. 4 della Costituzione secondo cui il diritto alla salute è una materia che ricade nella competenza concorrente tra Stato e Regioni. Ciò significa che queste legiferano sul tema tramite una cd. normativa di dettaglio, nel rispetto dei principi precedentemente imposti dalla legge statale cd. legge di cornice. Ne deriva che il nostro sistema sanitario sia di tipo decentrato, infatti lo Stato ripartisce, tra l'altro, anche le risorse economiche che le Regioni dovranno impegnare in questo caso nei rispettivi sistemi sanitari<sup>86</sup>.

---

<sup>84</sup> P. ARLETT, G. PORTIER, R. DE LISA, et al., *Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, in *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 13, 2014, 395 ss. <https://doi.org/10.1038/nrd3713-c1>.

<sup>85</sup> Sul punto si veda M. VENEGONI, *op. cit.*, 124 ss.

<sup>86</sup> Sulla complessa questione attinente al riparto di competenze ed alla corretta classificazione dei livelli essenziali di prestazione e di assistenza, dove «non è agevole, in effetti, definire in modo assoluto dove si arresti la competenza esclusiva dello Stato circa i livelli essenziali e dove incominci l'autonomia regionale nell'organizzazione del servizio

La diretta conseguenza di questo meccanismo è che alcune Regioni hanno impiegato sul controllo di spesa sistemi virtuosi, innovando qualitativamente i servizi erogati nel limite dei loro *asset*, facendo sì che il rapporto qualità/prezzo fosse soddisfacente per i cittadini. Altre invece, contrariamente alle prime, non hanno effettuato una razionalizzazione della spesa, ma hanno continuato ad erogare risorse senza imporsi criteri specifici, disperdendole e determinando a lungo termine un forte stato di arretratezza in termini di qualità ed efficienza rispetto alle Regioni più virtuose<sup>87</sup>. A tal proposito è tristemente nota la cd. lotteria della nascita, secondo la quale chi risiede nelle regioni più ricche avrà un trattamento sanitario e terapeutico efficace ed efficiente, mentre tutti gli altri saranno costretti a rivolgersi a strutture site altrove per ottenere terapie innovative ed efficaci<sup>88</sup>.

Si parla infatti del fenomeno delle differenziazioni regionali, all'interno delle quali ogni Regione ha adottato, in conformità ai principi fondamentali stabiliti dal legislatore nazionale in materia, variazioni sul proprio assetto organizzativo e di erogazione dei servizi<sup>89</sup>.

Le richieste avanzate dalle Regioni riguardano prevalentemente il primo aspetto e infatti, sarebbe auspicabile un ampliamento delle capacità regolatorie regionali in materia<sup>90</sup>. Il rapporto tra organizzazione e diritti mostra ancora incertezze che andrebbero risolte tramite metodi maggiormente collaborativi tra le diverse istituzioni, piuttosto che, tramite specifiche incursioni regolatorie<sup>91</sup>.

In un contesto di razionalizzazione della spesa sanitaria, l'effettività del diritto alla salute dipende in gran parte dal piano organizzativo che dovrà essere predisposto tramite un'interlocuzione di ampio respiro che non sacrifichi, per ridurre la spesa, nessuno aspetto, in quanto in materia

---

di assistenza sanitaria, così come non è facile stabilire in che cosa concretamente si sostanzino i principi fondamentali inerenti alla tutela della salute». v. G. MASSARI, *op. cit.*, 170 ss.

<sup>87</sup> D. MORANA, *La tutela della salute fra competenze statali e Regionali: indirizzi della giurisprudenza Costituzionale e nuovi sviluppi*, in *Oss. Cost.*, fasc. 1/ 2018.

<sup>88</sup> E. BELLISARIO, A. CORVINO, P. OCCHIUZZI, *op. cit.*, 110.

<sup>89</sup> A. PIOGGIA, *La differenziazione regionale in sanità: l'organizzazione*, in *Gior. Dir. Amm.*, 3, 2019, 292 ss.

<sup>90</sup> Sul punto si v. R. BALDUZZI, D. SERVETTI, *Regionalismo differenziato e materia sanitaria*, in *Riv. AIC*, 2, 2019.

<sup>91</sup> E. CARLONI, *A prologue to farce or tragedy. Perhaps both. Considerazioni sul regionalismo differenziato e la sua attenzione*, in *Astrid Rass.*, 4, 2019.

sanitaria ogni prestazione ha un peso fondamentale ed autonomo per la vita di ciascun paziente<sup>92</sup>.

L'annosa questione andrebbe ulteriormente analizzata sotto il richiamato profilo del conflitto di attribuzione della materia salute tra competenza esclusiva e concorrente di Stato e Regioni.

Pur non essendo tale acceso dibattito oggetto di trattazione, in quanto la complessità dei diversi profili giuridici ad essa connessi meriterebbero una più attenta ed estesa analisi, non si può non esaminare il *cuore* della questione.

In tal senso è opportuno far riferimento alla sentenza n. 5/2018 con cui la Corte Costituzionale si è pronunciata sui ricorsi promossi dalla Regione

Veneto avverso l'armonizzazione della normativa nazionale sul tema vaccinazioni obbligatorie.

La Regione in questione, infatti, lamentava l'incostituzionalità di diverse norme contenute nel d.l. n. 73 del 2017, poi convertito nella l. n. 119 del 2017<sup>93</sup>.

Nei ricorsi<sup>94</sup>, la Regione Veneto lamentava da un lato, la violazione delle proprie attribuzioni regionali, in quanto la normativa dettata dal Legislatore era ritenuta troppo specifica per poterla qualificare come principio fondamentale in materia di salute ex art. 117, comma 3, Cost.; dall'altro, secondo la ricorrente, vi sarebbe stata una vera e propria invasione delle proprie competenze regionali in materia di istruzione e formazione professionale ex art. 117, commi 3 e 4, Cost., nonché dell'autonomia amministrativa della Regione ex art. 118, Cost. Inoltre, la stessa Regione insisteva sulla violazione sia dell'art. 77 Cost., in quanto, non riteneva sussistere alcuna situazione emergenziale che consentisse allo Stato di ricorrere alla decretazione d'urgenza; sia degli art. 2, 3, 31, 32, 34, e 97 Cost., in quanto il Legislatore non avrebbe, in base al principio di

---

<sup>92</sup> A. PIOGGIA, *op.cit.*, 292 ss.

<sup>93</sup> Prima che venisse convertito in legge, il d.l. 73/2017 prevedeva principalmente l'introduzione di 12 vaccini obbligatori per bambini di età compresa tra 0 e 16 anni; la necessità di presentare a scuola il libretto vaccinale rilasciato dall'ASL; in caso di mancato vaccino la sanzione amministrativa per i genitori da 500 a 7500 euro e in ultimo l'Asl era tenuta a segnalare alla Procura della Repubblica presso il Tribunale per i minorenni l'inadempimento dell'obbligo vaccinale.

La legge di conversione ha successivamente rideterminato gli aspetti più afflittivi del decreto, in quanto da un lato ha ridotto i vaccini obbligatori da 12 a 10, dall'altro non soltanto ha diminuito la sanzione amministrativa da 100 ad un massimo di 500 euro, ma ha anche eliminato l'obbligo per l'ASL di segnalare al Tribunale dei minori la mancata vaccinazione.

<sup>94</sup> R.r.n. 51 del 2017 e r.r. n. 75 del 2017.



proporzionalità, bilanciato l'interesse pubblico e collettivo e il diritto del singolo in materia sanitaria, introducendo norme inidonee al raggiungimento degli scopi prefissati<sup>95</sup>.

Dopo aver brevemente analizzato i tratti salienti della sentenza in esame, occorre adesso soffermarsi sulla questione del riparto di competenze tra Stato e Regioni in essa dibattuta.

La sentenza in esame, pur riconoscendo che il settore farmacologico in generale interessa anche materie ascrivibili alla competenza regionale, ribadisce che le scelte che ineriscono l'obbligo vaccinale obbediscono principalmente ai principi fondamentali in materia di "tutela della salute", attribuiti allo Stato ai sensi dell'art. 117, terzo comma, Cost.<sup>96</sup>.

Come già chiarito nella costante giurisprudenza costituzionale<sup>97</sup>, il diritto alla salute deve essere garantito in modo uniforme in tutto il territorio nazionale; in tal senso il legislatore nazionale deve individuare i trattamenti sanitari obbligatori in base ai dati fattuali e medico-scientifico disponibili, e le Regioni devono conformarsi a tali scelte per preservare l'incolumità della popolazione<sup>98</sup>.

La Consulta, che ha dichiarato infondate le questioni sottopostegli, ha sottolineato che il legislatore, in ragione delle proprie competenze, per ovviare alla preoccupante diminuzione nelle coperture vaccinali e alla crescente sfiducia della popolazione in merito all'efficacia dei vaccini, ha ragionevolmente bilanciato i molteplici valori costituzionali coinvolti<sup>99</sup>.

La consolidata giurisprudenza costituzionale sottolinea infatti con fermezza che «l'art. 32 Cost. postula il necessario contemperamento del diritto alla salute del singolo (anche nel suo contenuto di libertà di cura) con il coesistente

<sup>95</sup> M. TOMASI, *Politiche vaccinali, decretazione d'urgenza e rapporto fra Stato e Regioni*, in *N. Giur. Civ.*, 6, 2018, 874 ss.

<sup>96</sup> Sul tema si v. A.A. NEGRONI, *L'obbligatorietà delle vaccinazioni (decreto legge n. 73/2017) è questione eminentemente di diritto costituzionale*, in *Forum quad. cost.*, 2, 2017; S. AGOSTA, *Il legislatore e il nodo di Gordio della prevenzione vaccinale*, in *Cons. on.*, 2, 2017, 380 ss.; M. TOMASI, *Vaccini e salute pubblica: percorsi di comparazione in equilibrio fra diritti individuali e doveri di solidarietà*, in *Dir. Pubbl. comp. ed eur.*, 2017, 455 ss.

<sup>97</sup> Dalle pronunce della Consulta più recenti: n. 137/2019 e n. 186/2019; Cfr. Corte Cost. sent. 14-22 giugno 1990, n. 307; Corte Cost. sent. 16 marzo 1992, n. 132; Corte Cost. sent. 20 giugno 1994, n. 258.

<sup>98</sup> D. CAPANO, I. MERCURIO, M. GABRIELLI, G. TROIANO, P. G. MACRÌ, *Le vaccinazioni tra libertà dell'individuo e salute della collettività: aggiornamenti legislativi e profili di responsabilità*, in *Riv.it. med. Leg.*, 4, 2019.

<sup>99</sup> Sul punto, G. GEMMA, *Impatto negativo degli umori popolari sul diritto alla salute. Intervento al convegno A.I.C. "La scienza costituzionalistica nelle transizioni istituzionali e sociali"*, Roma, 6 - 7 novembre 2015, in *Oss. Cost.*, 2016, fasc. 2, 1 ss.

*e reciproco diritto degli altri e con l'interesse della collettività (...), nonché, nel caso di vaccinazioni obbligatorie, con l'interesse del bambino [...]*». Il bilanciamento di questi molteplici principi «*lascia spazio alla discrezionalità del legislatore nella scelta delle modalità attraverso le quali assicurare una prevenzione efficace dalle malattie infettive*». Tale discrezionalità «*deve essere esercitata alla luce delle diverse condizioni sanitarie ed epidemiologiche, accertate dalle autorità preposte, e delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica, che debbono guidare il legislatore nell'esercizio delle sue scelte in materia*»<sup>100</sup>.

Alla luce di tali premesse, pur condividendo le logiche ricostruzioni della Consulta, sarebbe lecito augurarsi a monte un ripensamento normativo sul settore farmaceutico in generale, in modo da semplificare le sue procedure e riportare alla competenza del Legislatore statale materie come appunto la tutela della salute, attualmente attribuite alla legislazione concorrente.

Ragionando *de jure condendo* in ambito farmaceutico e sanitario, occorrerebbe sia riformare la distribuzione delle competenze statali e regionali mediante una «*riforma costituzionale diretta a dare un nuovo assetto alla materia farmaceutica verso un più spiccato centralismo*»; posto che la riforma del Titolo V della Costituzione (l. cost. n. 3/2001) ha attribuito la materia della «*tutela della salute*» alla competenza concorrente di Stato e Regioni (art. 117, co. 4, Cost.); sia attribuire maggiore rilevanza alle materie strettamente connesse al tema. Infatti, il settore farmaceutico è estremamente eterogeneo, e coinvolge una pluralità di materie quali: la tutela della concorrenza, l'ordinamento civile, le professioni, nonché da ultimo, e in particolare, la «*determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale*» che la Costituzione (art. 117, co. 2, lett. m) attualmente deferisce alla competenza statale esclusiva<sup>101</sup>.

Ai fini di maggiore completezza appare necessario evidenziare, come già nelle precedenti sezioni, che il nostro ordinamento è caratterizzato da un'eccessiva burocratizzazione dei procedimenti autorizzatori dei farmaci. Infatti, secondo la normativa nazionale vigente, il percorso da intraprendere affinché un farmaco possa ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio è complesso ed articolato; vi sono infatti diverse procedure esperibili: quella nazionale, centralizzata, di mutuo riconoscimento o decentrata.

---

<sup>100</sup> Corte Cost., sentenza n. 268 del 2017; M. TOMASI, *Politiche vaccinali*, op. cit., 874 ss.

<sup>101</sup> AA.VV., *La politica del farmaco. Quadro normativo, problemi, proposte*, in *Fondazione Astrid e Magna Carta*, Roma, 2014, [http:// www.astrid-online.it](http://www.astrid-online.it).

Per quanto concerne le ADR invece, queste, sono causa di significativa mortalità oltre a rappresentare un importante costo economico. La FV utilizza quale metodo principale nelle ADR le segnalazioni spontanee.

Pur essendo stata incentivata la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari grazie alla nuova normativa, il problema fondamentale legato a tale modalità, rimane che l'obbligo per i medici di segnalare sia solo di tipo deontologico, quindi non soggetto a controlli o a sanzioni disciplinari-pecuniarie. Inoltre, per incentivare il buon funzionamento della FV, bisognerebbe mutare la concezione degli operatori sanitari intorno alla procedura di segnalazione; nel senso che quest'ultima non dovrebbe essere percepita da chi la esegue come un evento sporadico, ma costituire una vera e propria pratica giornaliera, probabilmente da inserire direttamente nelle cartelle cliniche<sup>102</sup>.

Inoltre, anche se le modifiche normative hanno incentivato l'aumento delle segnalazioni, è altrettanto vero che la quantità non è indice di qualità; per cui occorrerebbe sensibilizzare gli operatori sanitari anche ad una attenta gestione di tale attività, in modo da far emergere solo le ADRs effettive<sup>103</sup>.

In conclusione, i dati della letteratura evidenziano come negli ultimi anni l'aumento dell'interesse sul tema farmacovigilanza sia direttamente proporzionale al numero delle segnalazioni di sospette ADR<sup>104</sup>; sebbene però i sistemi di controllo delle Autorità nazionali ed internazionali sono stati nel tempo capaci di ampliare e migliorare la loro attività di raccolta e verifica dati, l'assunzione di farmaci continua ad essere rischiosa e non supportata da una normativa di riferimento completa. In tal senso, è necessario continuare a rafforzare sia l'impianto regolatorio in generale, che la posizione del titolare di AIC nelle attività poste a supporto delle Agenzie del settore in merito al monitoraggio dei medicinali; l'importanza di tale ruolo si comprende dal fatto che tutte le attività collegate alla valutazione dello schema rischio/beneficio dei farmaci sono dirette a tutelare i pazienti, costituendo questi i consumatori finali, sempre meritevoli di tutela<sup>105</sup>.

---

<sup>102</sup> A. PATRIGNANI, *Mancata segnalazione di reazioni avverse ai farmaci: un problema che riguarda anche farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Dati preliminari di un singolo centro sui nuovi anticoagulanti orali*, in *Gior. It. Card.*, 2018, vol. 19, fasc. 1, 54 ss.

<sup>103</sup> A. MARRA, P. CANANZI, R. LANGELLA, L. BELLANTE, *La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini e il suo uso "improprio"*, in *Boll. SIFO*, 62(2), 2018, 69 ss.

<sup>104</sup> *Ibidem*.

<sup>105</sup> E. NOVELLINO (a cura di), *op. cit.*, 209 ss.