



DIPARTIMENTO DI GIURISPRUDENZA

Cattedra Di Diritto Amministrativo

**LE AUTORITÀ REGOLATORIE DEL FARMACO:
UN'ANALISI COMPARATA**

RELATORE

Chiar.mo Prof.

Bernardo Giorgio Mattarella

CANDIDATO

Chiara Di Pietro

Matricola 142493

CORRELATORE

Chiar.mo Prof.

Giuliano Fonderico

ANNO ACCADEMICO

2020/2021

INDICE

INTRODUZIONE.....	6
-------------------	---

CAPITOLO I

LA U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

1.1 Le funzioni pubbliche, lo Stato regolatore e lo sviluppo delle agenzie federali negli Stati Uniti	8
1.2 L'evoluzione storica della legislazione federale farmaceutica negli Stati Uniti.....	22
1.3 Le funzioni e l'organizzazione interna	29
1.4 Il fenomeno del <i>drug shortage</i> negli Stati Uniti.....	31
1.5 Il ruolo dell'FDA nell' <i>iter</i> di sviluppo e nell'approvazione dei farmaci	35
1.6 Il sistema di sorveglianza <i>post-marketing</i> e la farmacovigilanza	42
1.7 <i>Expedited Review Programs</i>	45

CAPITOLO II

L'EUROPEAN MEDICINES AGENCY

2.1 Lo sviluppo delle autorità indipendenti in Europa e le agenzie dell'Unione Europea.....	51
2.2 Dalla direttiva del Consiglio europeo 65/65 CEE alla creazione di un mercato interno per i prodotti medicinali	71
2.3 L'organizzazione dell'EMA	81
2.3.1 Le funzioni dell'EMA	86
2.4 Le procedure di autorizzazione dei farmaci.....	89
2.4.1 Il ruolo dell'EMA nell'accesso precoce ai farmaci	99
2.4.2 Il ruolo dell'EMA nella designazione e nella valutazione dei medicinali "orfani".....	104
2.4.3 <i>Post-marketing surveillance</i>	107
2.5 Il rapporto tra l'EMA e le autorità regolatorie del farmaco europee	111

2.5.1 L’Agenzia italiana del farmaco (AIFA).....	113
--	-----

CAPITOLO III

L'AUTORITÀ REGOLATORIA DEL FARMACO AUSTRALIANA:LA THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION

3.1 Uno sguardo al sistema amministrativo australiano.....	117
3.2 Il bilanciamento tra la tutela della salute e dell’impresa nella legislazione farmaceutica.....	127
3.3 Le funzioni e la struttura interna del TGA.....	135
3.3.1 <i>Medicines shortage</i> in Australia	140
3.4 La regolamentazione dei farmaci “ <i>listed</i> ” e “ <i>registered</i> ”	142
3.4.1 La procedura di registrazione dei farmaci soggetti a prescrizione medica	146
3.4.2 La richiesta di riesame della decisione adottata dal delegato	150
3.4.3 Le attività di farmacovigilanza condotte dal TGA.....	152
3.4.4 Le <i>fast-track pathways</i>	157
3.4.5 L’accesso ai farmaci non inseriti nell’ARTG	159

CAPITOLO IV

LE COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

4.1 Le aree di attività legate alla collaborazione internazionale.....	161
4.2 Gli accordi internazionali	163
4.2.1 Gli accordi internazionali tra EMA e FDA.....	165
4.3 Le organizzazioni multilaterali	167
4.3.1 I rapporti tra l’EMA e l’Organizzazione Mondiale Della Sanità	170
4.4 <i>Cluster Activities</i>	172
4.5 Le collaborazioni tra le autorità regolatorie per la lotta contro il Covid-19	173

CAPITOLO V
**IL RUOLO DELLE AUTORITÀ REGOLATORIE NELLO
SVILUPPO E NELLA FORNITURA DEI VACCINI ANTI
COVID-19**

5.1 La necessità di sviluppo e di distribuzione	175
5.1.1 <i>La European Health Emergency Preparedness and Response Authority</i>	179
5.1.2 Garantire un accesso equo globale ai vaccini	181
5.2 I vaccini	183
5.3 Le procedure adottate per l'utilizzo dei vaccini	187
5.3.1 Il ruolo degli Stati Uniti nello sviluppo e nell'autorizzazione dei vaccini	188
5.3.2 <i>L'Emergency use authorization (EUA)</i>	190
5.3.3 Il ruolo dell'Unione Europea nello sviluppo e nella distribuzione dei vaccini	192
5.3.4 <i>La conditional marketing authorization</i>	195
5.4 Le attività di monitoraggio dei vaccini	196
5.4.1 L'Attività di farmacovigilanza condotta dall'FDA per il monitoraggio dei vaccini anti Covid-19.....	199
5.4.2 Il ruolo dell'EMA nell'attività di monitoraggio dei vaccini	200
CONCLUSIONI.....	201
BIBLIOGRAFIA.....	203
DOCUMENTI.....	209
SITOGRAFIA.....	215

INTRODUZIONE

Lo Stato moderno è caratterizzato da un accrescimento delle funzioni pubbliche che hanno portato alla nascita di varie forme di attribuzioni di compiti, poteri e funzioni. Il fenomeno della delega, così chiamato, consente una migliore gestione delle politiche pubbliche in quanto incarica esperti e tecnici ad assolvere specifiche funzioni. Una di queste è l'analisi e la regolamentazione dei prodotti farmaceutici, che richiede esperienza tecnica e scientifica specifica. Le autorità regolatorie del farmaco svolgono una funzione rilevante per il benessere dei singoli e della collettività, garantendo elevati *standards* di sicurezza, qualità ed efficacia sui prodotti farmaceutici e monitorando l'immissione sul mercato degli stessi. Analizzando gli effetti indesiderati, l'efficacia terapeutica ed i costi, le autorità regolatorie compiono un'attenta valutazione tra i benefici associati alla somministrazione e rischi. Le autorità regolatorie possono altresì adottare una serie di misure ulteriori nella fase post-commercializzazione, tra le quali la sospensione temporanea dalla vendita fino alla rimozione dell'autorizzazione. Queste funzioni vengono realizzate grazie anche alla collaborazione di soggetti esterni alle autorità regolatorie come lo stesso sviluppatore del farmaco, ai quali l'agenzia regolatoria può richiedere informazioni aggiuntive o obblighi di monitoraggio dopo il rilascio dell'autorizzazione; allo stesso modo le autorità regolatorie si giovano della collaborazione con i professionisti sanitari, che possono rivolgersi all'autorità per riportare effetti indesiderati ricollegati alla somministrazione del prodotto. Ogni Stato nel corso degli anni si è dotato di autorità simili, legate tra loro dallo stesso scopo, ovvero la tutela della salute collettiva, ma che allo stesso tempo differiscono l'una dall'altra per una serie di caratteristiche. Basti pensare per esempio alla natura delle autorità: l'Agenzia americana (*Food and Drug Administration, FDA*) è una agenzia dipendente dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani statunitense, viceversa l'Agenzia europea (*European Medicine Agency, EMA*) è una agenzia indipendente rispetto alle agenzie dei singoli stati dell'Unione Europea. Anche le procedure di autorizzazione dei farmaci sono differenti tra paesi: in Europa l'Agenzia fornisce un parere circa la positiva o negativa valutazione sul rilascio dell'autorizzazione, per poi lasciare la decisione finale

alla Commissione Europea; in America è la stessa Agenzia che fornisce l'autorizzazione. In altri Stati ancora la regolamentazione del farmaco ha altre particolari caratteristiche: ad esempio in Australia la procedura è differente in base al livello di rischio associato al prodotto. Di solito le procedure previste per il rilascio dell'autorizzazione impiegano un anno o più per essere completate; in presenza di alcune situazioni particolari legate ad un'emergenza sanitaria sono state però introdotte delle procedure diversificate e più veloci per garantire un *iter* più breve di approvazione e la somministrazione in tempi rapidi di farmaci considerati necessari durante il protrarsi dell'emergenza, garantendo allo stesso tempo i medesimi *standards* di efficacia e di sicurezza che devono essere soddisfatti attraverso la procedura ordinaria di approvazione. Già la pandemia da *virus* influenzale H1N1 aveva fatto muovere gli Stati verso l'adozione di procedure più rapide, ma è soprattutto con lo scoppio della pandemia da nuovo coronavirus che si è confermata l'importanza delle autorità regolatorie e la necessità di *iter* rapidi per fare fronte alle emergenze. Infatti, fin dai primi momenti della pandemia si è evidenziata la necessità di produrre e di distribuire i vaccini in tempi più brevi rispetto ai tempi ordinari di valutazione e di approvazione di un vaccino, senza però sacrificare la sicurezza e la qualità del prodotto. Le autorità regolatorie in questo periodo hanno svolto e continuano a svolgere una funzione rilevante nello scrutinio e nella valutazione dei vaccini anti Covid-19 in modo tale da garantire elevati *standards* di sicurezza e di qualità per tutelare la salute collettiva. L'esigenza di far fronte ad emergenze su scala mondiale ha fatto crescere sempre di più anche la volontà di collaborazione tra le autorità, che si sono organizzate attraverso lo scambio di informazioni o attraverso la partecipazione a *forum* e incontri a livello internazionale. Lo scopo della Tesi è dunque quello di analizzare in ottica comparativa le differenti autorità regolatorie del farmaco, descrivendo nel particolare le caratteristiche dell'autorità regolatoria americana, di quella europea e di quella australiana, con l'intento di mettere in evidenza gli elementi comuni, le differenze e gli strumenti adottati per rinforzare la collaborazione e per appianare le divergenze tra loro prendendo infine come esempio la risposta internazionale alla pandemia da Covid-19.

CAPITOLO I:

LA U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

1.1 Le funzioni pubbliche, lo Stato regolatore e lo sviluppo delle agenzie federali negli Stati Uniti

I poteri pubblici che si prendono cura degli interessi della comunità sono considerabili diritti fondamentali, proclamati nelle costituzioni di molti paesi europei e nel *Bill of Rights* del Regno Unito, oltre che nelle convenzioni internazionali; altri diritti fondamentali vengono dichiarati in virtù di specifiche leggi derivanti da scelte politiche influenzate dall'orientamento nell'opinione pubblica. Quando queste leggi si consolidano in quanto espressione di orientamenti di lunga data nella comunità, esse entrano a far parte della *living constitution*, contribuendo all'ammodernamento delle carte fondamentali.

L'effettivo esercizio dei diritti, tuttavia, non viene garantito solo da costituzioni e leggi, né può bastare il giudizio espresso dai giudici chiamati a pronunciarsi. Nella maggior parte dei casi, vengono istituiti apparati pubblici speciali votati alla fornitura di beni e servizi alla comunità, garantendo così la soddisfazione e la protezione dei diritti individuali. La qualità di cibo, acqua e aria viene regolata dall'autorità pubblica mentre l'istruzione, sanità e altri servizi di utilità fondamentale sono forniti direttamente dallo Stato mediante appositi uffici pubblici, oppure indirettamente, attraverso meccanismi di mercato finemente regolati dal diritto pubblico; infine, la trasparenza nel risparmio e negli investimenti finanziari è garantita dalle agenzie di regolamentazione e di vigilanza.

È importante far notare però che le funzioni pubbliche mutano nel tempo e nello spazio. Per molto tempo i poteri pubblici hanno svolto compiti tradizionalmente legati a funzioni sovrane: sicurezza, difesa dagli attacchi esterni, giustizia e politica economica. Accanto al riconoscimento del ruolo dello Stato, trova una definizione e una protezione nelle costituzioni una prima generazione di diritti individuali basati sulla proprietà e sulle libertà dalle intrusioni dello Stato; questo è quanto avviene, per esempio, negli Stati

Uniti e nella Francia alla fine del XVIII secolo, rispettivamente con il *Bill of Rights* e con la *Dichiarazione universale dei diritti dell'uomo e del cittadino*. L'idea maturata nel corso dell'Ottocento, è che la libertà individuale e la mano invisibile del mercato siano i migliori meccanismi per promuovere il benessere e l'efficienza degli individui. Ciò, non impedisce di riconoscere al potere pubblico di “regolare il commercio”¹; su questa base, infatti, nel 1887 il Congresso degli Stati Uniti istituisce l'*Interstate Commerce Commission*, generalmente considerato il modello delle autorità indipendenti di regolamentazione del mercato.

Gradualmente i poteri pubblici si assumono altri compiti con effetti economici e sociali diretti, come per esempio la costruzione, la regolamentazione delle infrastrutture di rete, la gestione di servizi pubblici e delle scuole e la fornitura di servizi e strutture di sicurezza sociale. Questo nuovo modello di intervento pubblico diretto è stato teorizzato per la prima volta in Francia, nel XX secolo, dalla *École du service public*.

Nel 1929, in risposta agli effetti della crisi di *Wall street*, gli Stati Uniti attraverso il *New Deal* istituirono un sistema di regolamentazione economica e sociale su base federale, attorno al quale prende forma il cosiddetto “Stato Regolatore”. Nel Regno Unito, invece si comincia a teorizzare il ruolo dei poteri pubblici nell'assistenza della persona “dalla culla alla tomba”, secondo quanto proposto nel rapporto redatto nel 1942 dall'economista *William Beveridge*. Sulla base del rapporto *Beveridge*, durante il dopoguerra, nel Regno Unito viene istituito il Servizio Sanitario Nazionale.

Anche negli altri paesi europei si pongono le basi per lo sviluppo del cosiddetto *Welfare State*, che in alcuni casi è già definito costituzionalmente, come in Germania con la Legge fondamentale del 1949. In questo contesto, le costituzioni adottate dopo la Seconda guerra mondiale sono anche le prime a riconoscere una seconda generazione di diritti sociali, che richiedono un intervento più diretto per consentire l'erogazione e redistribuzione delle risorse pubbliche. Sui pubblici poteri viene così a gravare, per esempio secondo quanto previsto dalla Costituzione italiana, il compito di rimuovere gli ostacoli di diritto e di fatto che precludono il libero sviluppo della personalità e il pieno esercizio dei diritti civili e politici. Ne consegue che i

¹ Articolo I, sezione 8 cl.3 della Costituzione degli Stati Uniti.

poteri pubblici sono tenuti anche a garantire e se necessario fornire direttamente beni e servizi fondamentali come l'istruzione, le prestazioni sanitarie, l'assistenza sociale e i trattamenti previdenziali. Il riconoscimento e la soddisfazione dei diritti sociali, tuttavia, non sono privi di costi; essi richiedono spesso aumenti della tassazione e della spesa pubblica e talvolta anche limitazioni della libertà individuale.

A cavallo della metà del XX secolo e ancora più a partire dagli anni Sessanta, i pubblici poteri iniziano ad assumere iniziative volte alla protezione di ulteriori categorie di diritti, quali la tutela del territorio e il paesaggio, la protezione dell'ambiente e dell'ecosistema, la tutela dei consumatori e la sicurezza alimentare. Emerge così una terza generazione di nuovi diritti a un ambiente salubre, che trova riconoscimento crescente nella legislazione e in alcuni casi anche nelle costituzioni di più recente emanazione o modifica. Le prime organiche leggi in materia di pianificazione urbanistica e tutela del territorio sono approvate in vari paesi europei dall'Italia al Regno Unito già negli anni Quaranta. Con l'approvazione del *Clean Air Act* nel 1963, gli Stati Uniti si pongono all'avanguardia nella legislazione in materia di protezione dell'ambiente. Dal 1970, la definizione delle regole è in gran parte delegata all'Agenzia per la protezione dell'ambiente, la *US EPA*. La regolamentazione ambientale diventa così uno dei campi più importanti del diritto amministrativo statunitense.

Alla fine del XX secolo, la globalizzazione e la sfiducia nello Stato rallentano o talvolta invertono almeno in parte la naturale tendenza alla crescita dei compiti degli apparati pubblici. L'apertura del mercato unico internazionale, e la susseguente necessità di liberalizzazione e rimozione delle barriere amministrative portano gli stati a firmare trattati di libero scambio per prevenire le discriminazioni governative e per proteggere gli investimenti esteri in tutto il mondo. In molti paesi la crisi fiscale e le inefficienze pubbliche spingono a una privatizzazione e deregolamentazione sfrenata. La tendenza al ritiro dello Stato si diffonde quasi ovunque, anche se in modo differente da paese a paese: negli Stati Uniti l'attenzione si concentra innanzitutto sulla riduzione delle ingerenze dello Stato regolatore, rese possibili durante il *New Deal*; in Europa, invece, molti governi privatizzano la maggior parte delle imprese pubbliche, per esempio in Italia, a partire dai

primi anni Novanta è stato realizzato un vasto programma di privatizzazione delle imprese pubbliche.

A partire dall'inizio del XXI secolo si fanno avanti nuove emergenze globali, come la lotta al terrorismo internazionale, una nuova crisi finanziaria globale e la più recente pandemia da Covid-19, che richiedono nuovi programmi e interventi pubblici e forme più avanzate di cooperazione regolatoria internazionale; si riscoprono così le antiche prerogative delle autorità pubbliche, dotate di penetranti poteri intrusivi nelle vite private degli individui, come dimostrato dalle misure come la detenzione amministrativa nei confronti dei sospettati di terrorismo internazionale, la quarantena preventiva per impedire la diffusione di contagi da Covid-19 oppure il ripristino dei vincoli e dei controlli più rigorosi sui mercati finanziari.

La continua evoluzione e sviluppo delle funzioni dello Stato moderno porta alla costituzione di varie forme di delega dei poteri e delle funzioni legislative ed esecutive ad agenzie indipendenti. La delega diventa dunque uno strumento chiave del diritto amministrativo, in particolare della modalità di organizzazione e funzionamento dei poteri pubblici. Essa si pone come incrocio tra le questioni costituzionali sul funzionamento della democrazia, sulla separazione dei poteri e sulla responsabilità pubblica da un lato e le scelte economiche e gestionali per dividere efficientemente il lavoro dall'altro.

Le politiche pubbliche moderne in tutto il mondo sono incluse in atti legislativi che ne delegano l'attuazione ad agenzie indipendenti o a soggetti privati dotati della suddetta delega. Questo accade perché la delega è di per sé vantaggiosa: in primo luogo, perché permette la corretta gestione delle politiche pubbliche, attribuendo il compito della loro attuazione a uffici istituiti a tale scopo; in secondo luogo, perché consente il reclutamento di esperti nella gestione di politiche complesse; in terzo luogo, perché favorisce l'attuazione imparziale delle leggi, in quanto la gestione diretta da parte degli organi di Stato al contrario altererebbe il corretto funzionamento del processo politico-legislativo e minerebbe le aspettative dei cittadini; infine, in quarto luogo, lasciare spazio alle strutture delegate permette loro di adeguare la regolazione con il mutare del contesto culturale, tecnologico, naturale ed economico, nel rispetto delle esigenze della collettività.

Un primo ambito della delega riguarda l'assegnazione dei poteri normativi all'esecutivo; in base al principio di separazione dei poteri, la funzione legislativa viene attribuita a un'assemblea rappresentativa, detta Parlamento, Congresso o Dieta. Tuttavia, quest'assemblea non è sempre in grado di definire il quadro normativo che presiede all'esercizio di una funzione amministrativa o di un'attività umana. In molti casi, dunque, la definizione di un quadro normativo, soprattutto quando tale quadro richiede l'adozione di nuove regole dettagliate che richiedono valutazioni tecniche complesse, può essere delegata al potere esecutivo. In via di principio, la delega dei poteri legislativi all'esecutivo non genera preoccupazione per il rispetto del principio democratico nella misura in cui l'esecutivo ha una investitura politica diretta, come negli Stati Uniti, o indiretta, attraverso il rapporto di fiducia con i parlamenti (in molti paesi europei).

Ad essere incrinato, tuttavia, è il principio di separazione dei poteri legislativi, esecutivi e giudiziari, volto a garantire l'equilibrio istituzionale e la tutela dei diritti fondamentali; per ovviare a possibili abusi, alcune costituzioni accanto alla separazione dei poteri proclamano il principio di legalità, introducendo riserve di legge e dando soltanto a quest'ultima il potere di limitare le libertà individuali.

Forme rigide di separazione dei poteri si ritrovano sia in ordinamenti con forme di governo presidenziale, sia in ordinamenti con forme di governo parlamentare; tra le prime spicca la costituzione degli Stati Uniti del 1787, ma anche quella irlandese del 1937 che stabilisce che *“il potere unico ed esclusivo di legiferare per lo Stato è conferito all'Oireachtas: nessun'altra autorità legislativa ha il potere di fare leggi per lo Stato”*.²

In assenza di deroghe espressamente previste dalla Costituzione, ci si pone dunque il problema dell'ammissibilità o meno del conferimento all'esecutivo della delega di poteri legislativi. Negli Stati Uniti alle fine del XIX secolo, la Corte Suprema inizia ad adottare un orientamento contrario alla delega di poteri normativi all'esecutivo. Per molto tempo la Corte evita di affrontare direttamente la questione, sostenendo in varie pronunce che le complesse regolamentazioni adottate dal potere esecutivo non implicavano in realtà l'esercizio di un potere legislativo.

² Articolo 15.2.1 della Costituzione Irlandese.

Con il *New Deal*, tuttavia, il conferimento di poteri normativi al presidente e alle agenzie federali aumenta, sollevando crescenti preoccupazioni sulla costituzionalità di queste forme di delega. In un contesto di crescente tensione politica e sociale, ciò porta ad una svolta nell'atteggiamento della Corte Suprema, che nel 1935, per la prima volta annulla una legge del Congresso, il *National Industrial Recovery Act*, sulla base della *non delegation doctrine*. La censura della Corte Suprema riguarda l'eccessiva delega dei poteri di regolamentazione a favore del Presidente in assenza di adeguati limiti al suo esercizio; da allora, tuttavia, non si registrano altri casi di censura di deleghe al potere esecutivo. Le critiche si concentreranno in particolare riguardo le deleghe a soggetti privati e alle agenzie federali; per controllare l'operato di queste ultime, verranno poi attuati altri meccanismi come l'adozione di vincoli procedurali e l'obbligo di condurre un'analisi costi-benefici.

La Corte Suprema continuerà a ribadire la sua posizione in favore della *non delegation doctrine* affermando che la delega può avvenire soltanto quando il Congresso stabilisce un "*intelligible principle*" al quale l'agenzia delegata è tenuta a conformarsi.

Man mano che le funzioni pubbliche crescono in numero e complessità, la delega di compiti altamente tecnici ad esperti diventa inevitabile. Le autorità indipendenti sono soggetti pubblici a cui la legge affida il compito di esercitare poteri normativi, amministrativi e decisionali, di *rulemaking* e di *adjudication*, con piena autonomia di giudizio e di valutazione. Tale autonomia dovrebbe essere garantita sia rispetto al potere politico, in particolare al governo, sia rispetto al potere economico dei soggetti regolati. Questi sviluppi generano da sempre preoccupazioni sull'attribuzione di funzioni pubbliche a esperti non eletti che concentrano su di sé sia il potere di legiferare sia quello di giudicare, mettendo a repentaglio la tradizionale separazione dei poteri.

Le agenzie indipendenti, nate negli Stati Uniti alla fine del XIX secolo e pilastro del modello dello Stato regolatore, si caratterizzano per il fatto di essere istituite al di fuori dei dipartimenti esecutivi del Presidente e del *Cabinet Secretary* e di operare in piena autonomia a livello federale. Le singole leggi istitutive approvate dal Congresso ne definiscono volta per volta le funzioni, l'ambito di competenza e i poteri. Questi ultimi in molti casi sono

sia di *regulation*, ovvero l'adozione di atti indirizzati a una pluralità indeterminata, sia di *adjudication*, volti cioè all'adozione di decisioni specifiche, di natura contenziosa o sanzionatoria, riferite a destinatari determinati. Gli atti di regolazione adottati dalle agenzie vincolano i destinatari con la stessa forza di una legge federale.

Mentre la maggior parte delle agenzie esecutive ha un unico direttore, amministratore o segretario nominato dal Presidente degli Stati Uniti, le agenzie indipendenti sono quasi sempre rette da un organo collegiale composto da un numero di cinque fino a sette membri (ecco perché vengono chiamate "Commissione" o "Consiglio"). Il Presidente nomina i commissari o i membri del consiglio previa conferma da parte del Senato. Per ovviare possibili abusi, nomine e durate del mandato sono spesso scaglionate nel tempo e più lunghe dei quattro anni del mandato presidenziale. Ciò significa che il Presidente non ha l'opportunità di nominare tutti i commissari di una data agenzia indipendente, nemmeno in due mandati. Inoltre, quasi tutte le agenzie indipendenti hanno un requisito giuridico di *bipartisan membership*, attraverso il quale le massime cariche delle agenzie assicurano di riflettere con equilibrio entrambi i poli partitici. Infine, mentre i direttori delle agenzie esecutive possono essere rimossi dal Presidente a volontà, le leggi limitano l'autorità del Presidente nei confronti dei commissari delle autorità indipendenti, suggerendo l'ipotesi di rimozione ai contesti di incapacità, negligenza o altra giusta causa.

I membri del Congresso non possono servire come commissari in agenzie indipendenti che hanno poteri esecutivi, né il Congresso può attribuirsi il potere di nominare i commissari perché l'*Appointment clause* della Costituzione americana riserva tale potere al Presidente; il Senato può partecipare alle nomine attraverso *l'advice and consent*. Nell'ordinamento statunitense le agenzie indipendenti hanno origini lontane; sin dal 1880, il Congresso istituisce un numero sempre crescente di agenzie federali, attribuendo loro poteri di *rulemaking* con effetti vincolanti nei rapporti tra privati. Tra queste agenzie, possiamo citare *l'Interstate Commerce Commission*, che nasce nel 1887 come struttura dipendente del *Department of Interior*, acquistando l'indipendenza solo due anni dopo con mansioni specifiche di controllo e regolamentazione delle ferrovie a tutela degli utenti

nei confronti di possibili abusi delle compagnie che gestiscono il servizio di trasporto; per tale sua finalità, la *Commission* è considerata “*poor man’s court*”, a significare il suo intervento giustiziale a difesa dei meno forti, contro i pochi potenti. L’agenzia pertanto cura situazioni collettive e istanze così vaste e rilevanti che si identificano con l’interesse pubblico. Con le agenzie federali indipendenti, i poteri di amministrazione si distaccano parzialmente dal Presidente e divengono più consistenti e concentrati: non solo si rafforza la centralizzazione delle competenze in strutture federali, ma alle agenzie sono affidati poteri amministrativi “quasi- legislativi” e “quasi-giudiziali”; inoltre, le agenzie sono strutturate al di sopra delle parti, altamente imparziali e autonome dai vertici dell’apparato di governo. Quanto alle funzioni di fondo le agenzie indipendenti americane vengono istituite da una legislazione d’intervento pubblico nell’economia per la protezione di larghe fasce di individui e di gruppi dai poteri economici consolidati. La struttura organizzativa degli Stati Uniti, pertanto, diventa più complessa: aumentano le funzioni di regolazione e di controllo sulle attività economiche; il principio del *laissez-faire*, sottoposto a deroghe ed eccezioni fin dalle origini, lascia ora spazio alla regolazione pubblica delle attività economiche private. L’intervento dei giudici è sostituito da quello di corpi amministrativi che presto acquisiscono una particolare posizione all’interno della cornice istituzionale americana. Ciò nonostante, permane l’idea che l’amministrazione non rappresenta una componente essenziale dello Stato e le agenzie vengono create semplicemente per rispondere alle questioni che il tradizionale circuito di comando legislativo non riesce a gestire adeguatamente; l’enfasi è inizialmente posta sulla necessità di flessibilità e sull’*expertise* tecnica. Progressivamente però viene in rilievo anche l’elemento dell’indipendenza delle agenzie, garantita dalla loro composizione *bipartisan*. A livello procedurale, le agenzie, prima di adottare delle misure regolatorie, sono obbligate a tenere audizioni analoghe a quelle che si svolgono nelle aule giudiziarie.

Alla fine degli anni Trenta del XX secolo, il crollo di *Wall Street* inaugura una nuova stagione politico-istituzionale, con l’adozione del *New Deal*. L’interpretazione estensiva della *commerce clause* nella Costituzione americana giustifica l’intervento legislativo federale a scapito di quello dei

singoli Stati. Si sviluppa rapidamente un sistema di agenzie federali dotate di compiti non solo di *adjudication*, ma anche di *rulemaking*, come nel caso della *Securities and Exchange Commission* (1933), istituita per la sorveglianza sui mercati finanziari, ancora oggi forse la più importante agenzia indipendente degli Stati Uniti, il cui ruolo è storicamente sovrapponibile a quello svolto dalle banche centrali europee incaricate anche della vigilanza sugli istituti bancari, la *Federal Power Commission* (1935) e la *Federal Communications Commission* (1936). Altre agenzie federali sono chiamate a risolvere conflitti sociali, anche attraverso misure redistributive, come nei casi della *National Recovery Administration* (1933), della *Federal Housing Administration* (1934); tali agenzie svolgono quindi compiti di *policy-making* mediante l'esercizio di poteri ampiamente discrezionali. Gli *standards* sostanziali e procedurali imposti dalla legge e dalla giurisprudenza alle commissioni istituite alla fine del XIX secolo, come la *Interstate Commerce Commission*, non si applicano alle nuove agenzie. Il fenomeno assume dimensioni così rilevanti che la Corte Suprema, nel 1935 annulla il *National Recovery Act* perché giudica troppo ampia e dunque incostituzionale la delega dei poteri normativi al Presidente.

L'istituzione di autorità indipendenti e il conferimento di ampi poteri di *regulation* e di *adjudication* sono da tempo all'origine di varie obiezioni e tensioni di carattere costituzionale e politico-istituzionali; un primo problema circa la posizione costituzionale delle autorità deriva dal fatto che, nella Costituzione degli Stati Uniti, il potere esecutivo è attribuito al Presidente, secondo la *vesting clause*, in base alla quale “*the Executive power shall be vested in a President*”; tuttavia la possibilità per il Congresso di prevedere organismi dotati di indipendenza rispetto all'esecutivo è garantita dalla *necessary and proper clause* in base alla quale il Congresso ha il potere di “*to make all laws which shall be necessary and proper for carrying into execution the foregoing powers and all powers vested by... Constitution in the government of United States*”. La compatibilità con la Costituzione delle agenzie indipendenti è riconosciuta dalla Corte Suprema sin dal 1935, nella decisione riguardo la *Federal Trade Commission*, nel noto processo *Huphrey's Executor v. U.S.*, 295 U.S. 602 (1935). La Corte Suprema definisce la Commissione “*a body of experts*” che, nelle intenzioni del Congresso, doveva

essere “*independent of executive authority, except in its selection, and free to exercise its judgement without the leave or hindrance of any official or any department of government*”. Ciò comporta che le agenzie indipendenti non sono da considerare estensioni dell’esecutivo, i loro doveri devono essere esercitati esclusivamente “*in the contemplation of the statute*”; nella misura in cui i compiti loro affidati possano considerarsi una funzione esecutiva, questa va comunque distinta dal potere esecutivo e ritenuta esercizio di “*quasi-legislative or quasi-judicial powers*”, nella veste di “*agency of the legislative or judicial departments of the Government*”. L’istituzione di commissioni indipendenti, quindi, rientra nell’ambito dei meccanismi di controllo ed equilibrio (*check and balances*) tra Congresso, Presidente e corti; la loro legittimazione risiede nell’esigenza di *expertise* e di elevate competenze tecniche per lo svolgimento delle funzioni ad esse affidate. Il riconoscimento in giurisprudenza della compatibilità costituzionale delle agenzie indipendenti non soppesce di per sé conflitti e tensioni.

Lo straordinario sviluppo di *independent commissions* grazie al piano di riforme promesse attraverso il *New Deal* è però all’origine di numerose contestazioni in ordine alla legittimazione di questi organismi che svolgono funzioni sia di *rulemaking* sia di *adjudication* e alla loro compatibilità con il principio della separazione dei poteri. Proprio l’esigenza di individuare dei limiti all’istituzione di *independent commissions* è all’origine dell’approvazione nel 1946 dell’*Administrative Procedure Act*, le cui garanzie in materia di procedimenti di *rulemaking*, di *adjudication* e di *judicial review* si applicano anche alle autorità indipendenti.

Ulteriori contestazioni riguardano il rapporto dei poteri di regolazione delle agenzie, in contrasto con l’espressa riserva costituzionale che attribuisce i poteri legislativi solamente al Congresso; secondo la *non delegation doctrine*, tale riserva costituzionale non ammette deleghe da parte di nessuno, nemmeno dal Presidente, nonostante goda di un’autonoma legittimazione democratica. La questione diventa più problematica se applicata alle agenzie indipendenti, nonostante ciò, la speciale garanzia offerta dal procedimento di *notice and comment* in sede di *rulemaking* permette alla Corte Suprema, tramite la decisione del 1989³, di riconoscere al Congresso la possibilità di

³ U.S Supreme Court, *Mistretta v. U.S.*, 488 U.S. 361 (1989).

delegare ad autorità indipendenti poteri di *rulemaking*, purché emerga dalla legge” *an intelligible principle to which the person or body authorized to act is directed to conform*”.

Nel 1946 viene approvata l’*Administrative Procedure Act* che soddisfa un duplice scopo, infatti da una parte consente il controllo politico sulle agenzie, in modo da assicurare l’effettiva esecuzione degli indirizzi del Congresso, dall’altra garantisce la correttezza dell’azione amministrativa e la giustizia procedurale. L’*Administrative Procedure Act* ha introdotto una chiara distinzione tra procedimento di *rulemaking* e di *adjudication* e inoltre ha previsto dei parametri legislativi per il sindacato giurisdizionale dell’azione amministrativa. Le disposizioni entrate in vigore nel 1946 rappresentano ancora oggi la disciplina fondamentale del procedimento amministrativo e del suo sindacato giurisdizionale.

l’*Administrative Procedure Act* richiede per il *rulemaking* da parte delle agenzie amministrative una procedura di *notice and comment*. Ogni agenzia, attraverso questo atto, viene obbligata a pubblicare un avviso generale nel Registro Federale ad ogni proposta di regolazione, con informazioni sulla durata, luogo e contenuto delle procedure di *rulemaking*, oltre che menzionare l’autorità legale in virtù della quale si fa la proposta.

In seguito, l’agenzia che emana l’avviso è tenuta a dare agli interessati la possibilità di partecipazione al *rulemaking* attraverso l’invio di documenti e opinioni. Dopo avere preso in considerazione il materiale presentato, l’agenzia deve allegare alle regole una descrizione relativa ai contenuti e agli scopi. Le agenzie hanno la possibilità di omettere il *notice and comment* se, per una motivazione giustificata, le procedure fossero “impraticabili, non necessarie o contrarie all’interesse pubblico”. Nei casi in cui il Congresso richieda una *adjudication* formale, essa viene regolamentata dall’*Administrative Procedure Act*. Prima di adottare la decisione e il giudizio di una agenzia, la legge richiede un’audizione in contraddittorio presieduta da un *administrative law judge*; si tratta di un ufficiale pubblico di terze parti che prende una decisione preliminare sulla base di un’analisi delle risultanze scritte del fatto e delle motivazioni giuridiche. Questa decisione preliminare può essere appellata ad organi interni alle agenzie, ad una commissione o all’autorità gerarchicamente superiore all’interno delle agenzie. Negli altri

casi, ossia quelli in cui il Congresso non richiede che l'*adjudication* sia formale, la legge non descrive particolari procedure da seguire, pur rimanendo valido il rispetto del principio del *due process*.

L'*Administrative Procedure Act*, inoltre, prevede un ampio diritto di riesame giudiziale della decisione di un'agenzia, in quanto le corti possono ribaltare quelle decisioni ritenute arbitrarie o capricciose, oppure giudicate derivanti da un abuso del principio di discrezionalità; tutto ciò si può tradurre in una uniformità di condotta da parte delle agenzie, rendendo più severi e stringenti gli *standards* giuridici a cui essere conformi

L'*Administrative Procedure Act*, dunque, impone una più stringente uniformità nelle condotte delle agenzie e rende più severi gli *standards* legali ai quali esse devono conformarsi. Introduce il resto del mondo a una disciplina dettagliata delle procedure di *rulemaking*, ispirando molti paesi a descrivere simili pratiche. Nonostante la complessità e il dettaglio, l'*Administrative Procedure Act* lascia spazio ad azioni informali da parte delle agenzie; tuttavia, non tocca il problema della responsabilità dei poteri pubblici.

Dalla metà del XX secolo, l'assenza di linee guida uniformi per meglio dirigere l'azione regolatoria viene criticata sempre più intensamente, portando alla crescita di un movimento generale a favore di una maggiore trasparenza e controllo pubblico, che si manifesta dapprima con il *Freedom of Information Act* o FOI (inserito nella sezione 522 dell'*Administrative Procedure Act* del 1966); esso riconosce il diritto di ottenere documenti e informazioni sulle strutture e le procedure di qualunque agenzia federale.

Inoltre, nel 1976 viene emanato il *Government in the Sunshine Act*, con cui si limita la possibilità da parte dei pubblici poteri di secretare atti e documenti. Nel frattempo, cresce la rilevanza dei diritti di partecipazione e di difesa, soprattutto alla luce delle rivoluzioni dei diritti ambientali, sociali ed economici.

In particolare, il diritto di partecipazione al *rulemaking* in campo ambientale viene riconosciuto dal il *National Environmental Policy Act* del 1969; allo stesso modo, la partecipazione dei consumatori evolve, con il rafforzamento delle garanzie concernenti l'attività informale. La Corte Suprema, proprio in virtù del concetto di *new property*, estende le garanzie costituzionali del *due*

process ben oltre l'ambito di applicabilità dell'*Administrative Procedure Act* alle *informal procedures*⁴.

Le decisioni amministrative, in osservanza della *hard lock doctrine*, sono invece sottoposte a un sindacato giurisdizionale più intenso.

Il modello di rappresentanza degli interessi rappresenta dunque “un surrogato del processo politico”, nato dalla necessità di evitare che le decisioni pubbliche siano vittime di interessi di pochi. Questo modello presenta tuttavia alcune criticità: le organizzazioni che partecipano al procedimento non possiedono tutte la stessa influenza dei grandi gruppi di pressione e non sempre sono responsabili per coloro che dovrebbero rappresentare.

Alla fine degli anni Settanta, entra in crisi l'equilibrio raggiunto tra l'intervento pubblico e le protezioni offerte attraverso l'*Administrative Procedure Act* e, a livello giurisdizionale, con la *hard look doctrine*⁵; il tutto viene enfatizzato dalle costanti inefficienze dei poteri pubblici. Entra dunque in gioco una politica di *deregulation* e di *reinvention of the government*, con l'obiettivo di formare un nuovo equilibrio per rilanciare l'economia e l'efficienza nella gestione amministrativa e regolatoria.

Per ridurre l'influenza regolatoria di alcune agenzie come l'*Environment Protection Agency* (EPA), vengono introdotte modifiche alla *governance* e si apportano tagli al bilancio; contemporaneamente vengono ridimensionati i programmi di supporto alle associazioni che rappresentano interessi collettivi, come quelle dei consumatori. Vengono sciolte inoltre alcune agenzie sorte alle origini del diritto amministrativo negli Stati Uniti, come l'*Interstate Commerce Commission*⁶. L'obiettivo della deregolazione è quello di decentrare il potere federale, restituendo le competenze ai singoli Stati federali e favorendo così la competizione tra governi locali.

Nel 1981, a seguito di un ordine esecutivo del Presidente Reagan, le agenzie prima di poter adottare una qualunque misura di regolazione vengono obbligate ad istruire un'analisi costi-benefici previo consenso da parte dell'*Office of Information and Regulatory Affairs* (OIRA), istituito presso la

⁴ Golberg v. Kelly, 397 U.S., 254 (1970).

⁵ La *Hard-Look Doctrine* è un principio del diritto amministrativo statunitense che stabilisce che i giudici devono esaminare attentamente la decisione presa dall'agenzia per garantire che l'agenzia abbia effettivamente adottato una decisione adeguata.

⁶ Alcune funzioni dell'*Interstate Commerce Commission* sono trasferite al *Surface Transportation Board*.

Casa Bianca; le misure di regolazione hanno validità solo se prima viene effettivamente dimostrato che il beneficio sia superiore ai costi.

Si tratta di un'analisi particolarmente impegnativa: infatti, mentre i costi a carico delle imprese sono facilmente calcolabili, la valutazione del beneficio non sempre è facilmente praticabile, in quanto richiede di tradurre in termini monetari benefici non sempre di natura economica, come la salute o la protezione dell'ambiente.

Negli anni '90, con la presidenza democratica di Bill Clinton, la semplice necessità di *deregulation* evolve in desiderio di riforma della regolazione. Clinton non solo conferma l'ordine esecutivo di Reagan, ma amplia anche le categorie di atti sottoposti a controllo. Inoltre, il Presidente Clinton opera una modifica all'*Administrative Procedure Act*, l'entrata in vigore delle principali norme adottate dalle agenzie è resa suscettibile al blocco da parte del Congresso entro sessanta giorni dalla loro deliberazione. L'insieme di questi meccanismi mira a rafforzare il controllo politico sulle agenzie, ma insieme all'applicazione delle garanzie di partecipazione previste dall'*Administrative Procedure Act* finisce inevitabilmente con il complicare l'azione amministrativa, invece che semplificarla.

Si apre dunque una fase di sperimentazione amministrativa che adotta nuove forme di disciplina, come per esempio l'impiego di incentivi economici o meccanismi di regolazione negoziata; il campo ambientale è il primo a subire questo influsso di forme alterative di regolazione.

Le pubbliche amministrazioni sono invitate a reinventarsi prendendo ispirazione dai modelli imprenditoriali e devono garantire ai cittadini, che in virtù di questa visione "aziendale" delle pubbliche amministrazioni sono accumulabili a consumatori, una maggiore libertà di scelta e una migliore qualità del servizio, secondo la parola d'ordine della *reinvention of government*.

1.2 L'evoluzione storica della legislazione federale farmaceutica negli Stati Uniti

Lo sviluppo e le modifiche dei poteri attribuiti alla *U.S. Food and Drug Administration* trova la sua origine in una serie di “*crisis-legislation-adaptation cycles*”⁷ dove per *crisis* si intende un evento tragico che ha inciso sulla salute pubblica e per *legislation* si intende la reazione del Congresso a questo evento. Nella maggior parte dei casi però non è la “crisi” in sé ad indurre il governo federale ad agire ma lo scalpore generale che l'evento ha suscitato, per esempio per l'approvazione dei più importanti atti normativi l'FDA aveva il supporto dell'opinione pubblica tramite l'organizzazione di campagne informative e tramite la creazione di alleanze strategiche con imprenditori, consumatori e associazioni di categoria.

L'FDA, dunque, è nata come agenzia che protegge i diritti dei consumatori, infatti, le più importanti riforme legislative apportate in ambito farmaceutico sono il risultato di un malcontento sociale dovuto alla diffusione di una emergenza sanitaria⁸.

Negli Stati Uniti fino al diciannovesimo secolo la regolamentazione del farmaco e degli alimenti era di competenza statale. Dei primi passi verso una regolamentazione federale si possono riscontrare a partire del 1820 quando fu pubblicata la *U.S. Pharmacopoeia (USP)*⁹, un compendio che conteneva informazioni sui farmaci, la loro composizione, il loro dosaggio ed era sempre in costante aggiornamento.

Alla fine della guerra messicano-statunitense nel 1848 si considerò necessaria l'emanazione di una legge federale che vietava l'adulterazione dei farmaci, poiché i membri del Congresso si erano convinti con il tempo che l'importazione di farmaci adulterati e di bassa qualità costituì in questa guerra la causa principale di mortalità tra i soldati americani, pertanto, nel 1848 fu approvato il *Drug Importation Act* con cui il Congresso vietò l'importazione

⁷ Andrea T. Borchers, *The History and Contemporary Challenges of the US Food and Drug Administration*, << *Clinical Therapeutics* >>, 29 (2007), n.1, p.1.

⁸ *Ibidem*.

⁹ L'USP è un compendio pubblicato annualmente dalla *United States Pharmacopoeial Convention*, un'organizzazione privata, senza scopo di lucro costituita da dottori e chimici; gli *standards* contenuti in questo compendio rivestono un ruolo importante ancora oggi per la legislazione federale, infatti un farmaco o un ingrediente è considerato adulterato se non soddisfa gli *standards* di qualità e purezza presenti nel compendio.

di farmaci adulterati, il testo di legge però non fece riferimento alla produzione e alla vendita di medicine contraffatte all'interno degli Stati Uniti. Nel 1901 un evento tragico spinse il governo federale ad intervenire; in quel periodo la difterite, che mieteva spietatamente le sue vittime, specialmente bambini, veniva tenuta sotto controllo grazie all'inoculazione dell'antitossina ricavata dai cavalli, in quell'anno uno dei soggetti utilizzati per questo scopo evidenziò i sintomi del tetano e venne soppresso, purtroppo le dosi dell'antitossina per la difterite prodotte con il suo sangue e contenente il batterio del tetano in incubazione furono messe in commercio e inoculate ad alcuni bambini di St.Louis, che svilupparono la terribile infezione e morirono; nello stesso anno altri nove bambini morirono a Camden dopo aver ricevuto il vaccino contaminato contro il vaiolo. Riconosciuta l'urgenza di regolamentare a livello centrale la sicurezza dei farmaci, Theodore Roosevelt firmò il *Biologics Control Acts* (1902) e per la prima volta negli Stati Uniti e nella storia della medicina fu introdotto un protocollo di sicurezza sulla produzione e vendita di farmaci biologici¹⁰ e fu istituito un controllo federale prima della vendita del prodotto.

Nello stesso periodo il *bureau of Chemistry*¹¹ intraprese un esperimento per analizzare gli effetti dei conservanti chimici sulla salute dell'uomo e lo *Chief of Bureau* Harvey W. Wiley¹² formò un gruppo costituito da giovani volontari successivamente rinominati *The Poison Squad*; questi ragazzi per dieci giorni ingerirono alimenti senza conservanti, successivamente furono inserite nella loro dieta alcune sostanze chimiche quali il borace, l'acido salicilico e il benzoato di sodio e gradualmente furono aumentate le dosi negli alimenti che venivano ingeriti dai giovani fino al limite della tollerabilità; i sintomi più comuni manifestati dai volontari furono frequenti indigestioni, mal di testa e letargia; in un primo momento Wiley reputò i conservanti alimentari innocui, successivamente però ritenne disonesto non indicare i conservanti nella confezione; con il tempo però alcuni volontari soffrirono

¹⁰ I farmaci biologici sono medicinali che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni, enzimi, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali.

¹¹ Il *Bureau* istituito nel 1862 dal Presidente Abraham Lincoln, si trovava all'interno dell'*U.S. Department of Agriculture*.

¹² Harvey Washington Wiley è stato un chimico statunitense; le sue ricerche porteranno nel 1906 all'approvazione del *Pure Food and Drug Act*.

sintomi più gravi, ciò spinse Wiley a ritenere che l'uso continuo di conservanti da parte delle industrie alimentari non dovesse essere permesso, viceversa l'aggiunta di queste sostanze poteva essere consentito solo quando fosse stato necessario per conservare la freschezza del prodotto; questi esperimenti infine suscitarono un *massive public outcry*.

Lo *Chief of Bureau* sapeva che era facile convincere il pubblico sull'efficacia di un farmaco attraverso le testimonianze di persone curate attraverso di questo, inoltre in questo periodo gli ingredienti delle medicine erano tenuti segreti e in molti casi potevano contenere una quantità rilevante di oppio e cocaina che potevano essere dannosi per la salute soprattutto se ingeriti --dai bambini¹³.

Pertanto, la *Poison Squad* spinse il Congresso nel 1906 ad approvare il *Pure Food and Drug Act* che vietava il commercio tra gli Stati federali di alimenti e farmaci adulterati, che richiedeva ai produttori farmaceutici di indicare sull'etichetta gli ingredienti utilizzati per la realizzazione del farmaco e soprattutto richiedeva di precisare le eventuali quantità di oppio, alcool, morfina e cocaina ivi presenti.

La legge del 1906 riconobbe ufficialmente la *U.S. Pharmacopoeia* come complesso di *standards* ufficiali per la purezza e per la qualità dei farmaci, il testo normativo inoltre forniva una definizione di *adulteration*¹⁴ e di *misbranding*¹⁵, un farmaco pertanto, in base al *Pure Food and Drug Act*, era

¹³ In questo periodo era comune somministrare ai bambini farmaci contenenti oppioidi, comportando il decesso degli stessi.

¹⁴ La definizione di *adulteration* si trova nella Sezione sesta della legge che la definisce come << If, when a drug is sold under or by a name recognized in the United States Pharmacopoeia or National formulary, it differs from the standard of strength, quality, or purity, as determined by the test laid down in the United States Pharmacopoeia or National Formulary official at the time of investigation: Provided, That no drug defined in the United States Pharmacopoeia or National Formulary shall be deemed to be adulterated under this provision if the standard of strength, quality, or purity be plainly stated upon the bottle, box, or other container thereof although the standard may differ from that determined by the test laid down in the United States Pharmacopoeia or National Formulary>>.

¹⁵ La definizione di *misbranding* si trova nella settima Sezione che la definisce come: <<That the term "misbranded," as used herein, shall apply to all drugs, or articles of food, or articles which enter into the composition of food, the package or label of which shall bear any statement, design, or device regarding such article, or the ingredients or substances contained therein which shall be false or misleading in any particular, and to any food or drug product which is falsely branded as the State, territory, or country in which it is manufactured or produced>>.

considerato adulterato, nonostante fosse riconosciuto nella *U.S Pharmacopoeia*, ma si diversificava per gli *standards* di qualità e purezza, invece l'etichetta di un farmaco era considerata errata, se contenente alcool, morfina, cocaina o un'altra sostanza potenzialmente dannosa per la salute e l'etichetta non indicava la quantità di queste sostanze.

Inoltre, il *Pure Food and Drug Act* attribuendo all'*Bureau of Chemistry* i poteri necessari per far rispettare la legge, istituì la prima agenzia regolatoria che successivamente verrà rinominata *U.S Food and Drug Administration* (FDA)¹⁶ che opera all'interno del *Department of Health and Human Service* (HHS).

Sfortunatamente risultò difficile applicare la legge, sia perché non erano stati messi a disposizione grandi finanziamenti sia perché il *Bureau* doveva portare a processo ogni industria farmaceutica e provarne l'adulterazione o la falsificazione dell'etichetta; nella maggior parte delle ipotesi il processo si concludeva con il pagamento di ammende di lieve entità.

Quando l'amministrazione intentò un processo contro "*Dr Jhonson's Mild Combination Treatment for Cancer*"¹⁷; il produttore del farmaco portò il caso dinanzi alla *Supreme Court*¹⁸ ; la Corte nel 1911 stabilì che il divieto di falsificazione imposto dalla legge del 1906 riguardava gli ingredienti e non il trattamento terapeutico, pertanto, nessuna accusa poteva essere mossa contro le indicazioni terapeutiche salvo per una intenzione fraudolenta.

Il Congresso allora nel 1912 per superare l'interpretazione restrittiva avvalorata dalla Corte emanò lo *Sherley Amendment* che proibiva i trattamenti terapeutici falsi.

La legge del 1906 aveva mostrato fin dalla sua entrata in vigore delle lacune, evidenziate soprattutto nel caso "*Jhonson*", pertanto l'FDA intraprese una campagna di sensibilizzazione per ottenere l'appoggio dell'opinione pubblica per l'adozione, da parte del Congresso, di una nuova legge federale sulla

¹⁶ Dal 1953 l'FDA viene inglobata all'interno dell'Dipartimento della Salute, Istruzione e del Welfare.

¹⁷ Nel caso in esame la *Dr Jhonson Remedy Company* era stata accusata di aver venduto nel Distretto di Columbia farmaci con il nome di *Dr Jhonson's Mild Combination Treatment for Cancer* in violazione del *Pure Food Drug Act* in quanto l'etichetta dei farmaci, considerata *misbranding* dall'accusa, conteneva informazioni terapeutiche errata per la cura del cancro.

¹⁸ *United States vs Jhonson (221 US 488)*.

regolamentazione del farmaco attraverso discorsi e interventi su emittenti radiofoniche. L'FDA inoltre iniziò ad esibire in alcune mostre alcuni prodotti che rappresentavano l'inadeguatezza del *Pure Food and Drug Act*; alcuni di questi, infatti, anche se erano legali sotto la vigente normativa in realtà si rivelarono dannosi per la salute¹⁹, per esempio il farmaco "Banbar", che era pubblicizzato come una alternativa all'insulina per guarire dal diabete mentre l'FDA dimostrò l'inadeguatezza del farmaco per il trattamento della malattia. L'esibizione però non bastò al Congresso che agì solo dopo il tragico evento dell'*Elixir Sulfanilamide*; la ditta *S.E. Messengill Co. Di Bristol*, voleva produrre l'antibiotico sulfamidico in forma liquida²⁰, il chimico della ditta scoprì che la Sulfanilamide si scioglieva nel glicole dietilenico²¹ altamente tossico; i medici riferirono all'FDA che i pazienti immediatamente o subito dopo la somministrazione del farmaco erano morti, e molti erano bambini. L'FDA allora agì contro *Messengill* ma solo per l'accusa di *misbranding*, poiché il produttore non era obbligato da alcuna legge a provare, prima della messa in commercio, la sicurezza del farmaco e niente, dunque, poteva essere fatto per le morti causate dal farmaco.

Questa tragedia mostrò l'inadeguatezza del *Pure Food and Drug Act* e nel 1938 entrò in vigore *The Food, Drugs and Cosmetic Act* che estese il controllo dell'FDA anche ai cosmetici e ai dispositivi medici, fu la prima legge nel mondo che richiedeva alle imprese farmaceutiche, che volessero commercializzare il farmaco, di dimostrare all'Agenzia federale la sicurezza dello stesso tramite dei test; se l'impresa dunque voleva vendere il farmaco, allora era tenuta a compilare una NDA (*new drug application*), inserendo nell'*application* la composizione del farmaco e allegando i *tests* che attestavano la sua sicurezza. Nel momento in cui la richiesta veniva inoltrata, il nuovo farmaco poteva essere venduto automaticamente dopo sessanta

¹⁹ La mostra, chiamata *the American chamber of horrors*, fu presentata per la prima volta alla World's Fair a Chicago nel 1933 e includeva per esempio il Radithor, un farmaco che era preparato con acqua distillata a cui veniva aggiunto microcurie di radio, il preparato infatti non era basato su osservazioni scientifiche qualificate e causava i tipici danni da esposizione radiologica, Purtroppo una legge del 1919 proibiva alle agenzie federali di compiere pressioni sociali per una riforma legislativa e l'FDA concluse l'esibizione nel 1937.

²⁰ Il Sulfanilamide era utilizzato per curare lo streptococco ed era venduto in capsule o in forma granulata.

²¹ Il glicole dietilenico può essere usato come antigelo se miscelato con acqua.

giorni a meno che l'FDA non respingesse la richiesta o richiedesse ulteriori informazioni; inoltre, grazie alla legge del 1938 l'FDA poteva svolgere ispezioni nelle aziende e non era più tenuta a provare l'intento fraudolento nei processi che riguardavano false dichiarazioni sui farmaci poichè lo *Sherley Amendment* venne abrogato.

La richiesta di *tests* scientifici per dimostrare la sicurezza del farmaco portò una rivoluzione nella medicina e divenne un fattore rilevante nella formazione della moderna industria farmaceutica; negli anni successivi all' approvazione del *Food, Drugs and Cosmetic Act* infatti molte imprese farmaceutiche si diffusero negli Stati Uniti, ci fu un incremento nell'assunzione di chimici e queste industrie iniziarono a introdurre sul mercato nuovi farmaci; l'apice si raggiunse nel 1949 quando furono immessi ben 559 nuovi farmaci più efficaci e sicuri, portando ad un aumento dell'aspettativa di vita.

Nel 1951 il *Durham-Humphrey Amendment* stabilì il criterio per distinguere i farmaci con obbligo di prescrizione medica da quelli senza obbligo; l'emendamento divise i farmaci con obbligo di prescrizione medica in tre categorie; quelli che possono portare assuefazione, quelli che possono essere considerati insicuri per l'utilizzo eccetto se il medesimo utilizzo è supervisionato da esperti a causa degli effetti tossici o di altri ulteriori effetti dannosi che può comportare l'assunzione; infine l'obbligo di prescrizione è richiesto quando il produttore nella *new drug application* (NDA) la reputa necessaria.

Nel 1961, un ginecologo australiano, William McBride, riscontrò un aumento di gravi malformazioni dell'embrione legate all'assunzione del farmaco talidomide²². Questo farmaco era molto venduto in Europa occidentale, dove già nel 1959 alcuni studi avevano evidenziato possibili effetti neuropatologici

²² La talidomide è un farmaco che fu venduto negli anni '50 e '60 come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza. Si trattava di un farmaco che aveva un profilo rischi/benefici estremamente favorevole rispetto agli altri medicinali disponibili all'epoca per lo stesso scopo (i barbiturici). Venne ritirato dal commercio alla fine del 1961, dopo essersi diffuso in 50 paesi sotto quaranta nomi commerciali diversi, fra cui il Contergan. Prodotto in forma di racemo, fu ritirato dal commercio in seguito alla scoperta della teratogenicità dovuta ad uno dei suoi enantiomeri: le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite. La talidomide fu inventato dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal e fu messo in commercio dopo 3 anni di prove su animali. La talidomide non era mai stata sperimentata su animali in stato di gravidanza prima che venisse approvato il suo impiego nelle donne in gravidanza.

correlati all'uso di talidomide. Sempre nello stesso anno la Dottoressa Frances Kelsey, farmacologa in servizio presso la *Food and Drug Administration* (FDA), responsabile per la sicurezza dei farmaci, sulla base di quei primi studi e nonostante le pressioni della casa farmaceutica, rifiutò la licenza di commercializzazione del farmaco. Questo episodio comunque evidenziò il bisogno di leggi più rigorose e nel 1962 il Congresso approvò il *Kefauver-Harris Amendment* che richiedeva alle imprese farmaceutiche di provare all'FDA non solo la sicurezza del farmaco ma per la prima volta veniva richiesta anche la prova sull'efficacia del farmaco.

Nel 1987 per rispondere all'epidemia da *virus* dell'immunodeficienza umana (HIV), furono state sviluppate nuove leggi per accelerare l'approvazione di farmaci considerati di massima priorità; prima di queste, infatti, i farmaci venivano approvati sulla base dei loro effetti sulla patologia; la procedura accelerata permise all'FDA di valutare i farmaci senza un completo studio clinico.

1.3 Le funzioni e l'organizzazione interna

L'FDA è probabilmente l'Agenzia regolatoria più influente nel mondo e ha svolto un ruolo rilevante nello sviluppo della moderna industria farmaceutica rendendo il metodo scientifico e la sperimentazione clinica gli *standards* per garantire sicurezza ed efficacia.

La storia dell'FDA non è sempre stata caratterizzata da una continua espansione dei poteri regolatori spesso, infatti, le proteste provenienti dalle grandi industrie farmaceutiche spinsero il Congresso a ridurre le funzioni dell'FDA, questo avvenne attraverso tagli al *budget*, senza nessuna modifica legislativa.

Un'eccezione fu il *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA)²³, che ridusse severamente i poteri regolatori dell'Agenzia. Questa legge rappresentò un cambiamento dell'opinione pubblica nei confronti dell'FDA, da un grande consenso, ad un aumento delle critiche attinenti alle misure che l'Agenzia reputava necessarie per proteggere i consumatori da prodotti che non erano sicuri ed efficaci; infatti, alcuni criticavano l'Agenzia per i ritardi che impiegava per approvare un farmaco importante altri invece accusavano l'Agenzia di approvarli troppo frettolosamente.

L'FDA è responsabile per la protezione della salute pubblica, garantendo la sicurezza e l'efficacia dei farmaci ad uso umano e veterinario, dei prodotti biologici, dei dispositivi medici e dei cosmetici; allo stesso tempo è responsabile per la vendita, produzione e distribuzione dei prodotti che contengono tabacco. L'Agenzia inoltre promuove i processi di innovazione che rendono i prodotti più sicuri, più efficaci e più convenienti e aiuta il pubblico ad ottenerne accurate informazioni, infine agisce per far fronte ad un emergente pericolo per la salute pubblica.

²³Il *Dietary Supplement Health and Education Act* del 1994 regolava gli integratori alimentari; tra gli anni 80' e 90' del 900 il Congresso stava valutando alcune proposte di legge che avrebbero aumentato i poteri dell'FDA, uno di questi *the Nutrition Advertising Coordination Act* del 1991 avrebbe rafforzato la legislazione riguardante l'etichetta degli integratori; alcune imprese fecero pressione per bocciare la proposta di legge e attraverso la pubblicità diffusero nell'opinione pubblica l'idea che l'FDA avrebbe proibito l'uso degli integratori alimentari; per esempio in uno di queste l'attore Mel Gibson veniva arrestato dagli agenti dell'FDA poichè stava assumendo gli integratori di vitamina C; alla fine il 25 Ottobre del 1994 il Presidente in carica Bill Clinton firmò la legge.

Fin dagli inizi l'organizzazione istituzionale dell'Agenzia ha subito molto spesso delle modifiche; nel 1914 gli uffici distaccati dell'FDA erano organizzati in tre distretti (Eastern, Central and Western) con sedici laboratori operativi (successivamente rinominati *stations*) organizzati sotto di loro.

Tra gli anni 50' e 60' del 900, le attività dell'Agenzia erano organizzate attraverso vari *bureaus* che rappresentavano il settore di competenza del personale, come il *Bureau of Biological and Physical Science* o il *Bureau of Drug Abuse Control*²⁴. Dal 1976, l'FDA acquistò poteri regolatori su altri prodotti e ciò comportò la creazione di altri quattro *Bureaus*: il *Bureau of Biologics*, il *Bureau of Radiological Health*, il *Bureau of Medical Devices and the National Center for Toxicological Research*.

Nel 2009, in seguito alla promulgazione del *Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act*, l'FDA ottenne il controllo sui prodotti contenenti tabacco e venne istituito il *Center for Tobacco Products*.

Nel marzo del 2019 l'Agenzia intraprese operazioni di riorganizzazione e ciò dimostra il suo impegno a propendere verso la modernizzazione delle proprie strutture per promuovere la sua missione di protezione della salute pubblica e di venire incontro alle sfide della rapida innovazione; l'Agenzia attualmente è formata da otto *Center level-organizations*²⁵ e tredici *Headquarter offices*. Uno dei *Centers*²⁶ più importanti è il *Center for Drug Evaluation and Research*²⁷ (CDER) che svolge funzioni rilevanti per la protezione della salute collettiva assicurandosi la disponibilità di farmaci sicuri ed efficaci.

²⁴ In quell'periodo l'FDA era formata inoltre dal *Bureau of Enforcement*, dal *Bureau of Field Administration*, dal *Bureau of Medicine*, dal *Bureau of Foods*, dal *Bureau of Veterinary Medicine*, dal *Bureau of Regulatory Compliance* e dal *Bureau of Education and Voluntary Compliance*.

²⁵ Ogni *Center* poi è a sua volta diviso in vari sotto-uffici.

²⁶ Gli altri *Centers* sono: *Center for Biologics Evaluation and Research*, *Center for Devices and Radiological Health*, *Center for Food Safety and Applied Nutrition*, *Center for Tobacco Products*, *Center for Veterinary Medicine*, *Oncology Center of Excellence* e l'*Office of Regulatory Affairs*.

1.4 Il fenomeno del *drug shortage* negli Stati Uniti

Il CDER si occupa inoltre di monitorare eventuali carenze dei medicinali e svolge un ruolo importante insieme ai produttori e agli *stakeholders* per assicurare la disponibilità dei farmaci più importanti per la cura del paziente ed al riguardo è stato istituito il *Drug Shortage Program* per rispondere alle carenze che possono avere ripercussioni rilevanti sulla salute pubblica; tutte le informazioni che riguardano l'attuale carenza o la distribuzione limitata di farmaci considerati necessari dal punto di vista medico sono reperibili sul sito ufficiale dell'FDA.

I medicinali che sono irrimediabili sul mercato talvolta possono essere anestetici o antibiotici mentre altre volte, come per esempio tra il 2010 e il 2011 negli Stati Uniti, risultavano carenti i farmaci chemioterapici. I farmaci carenti comportano effetti economici e clinici rilevanti; dal punto di vista economico il peso finanziario dovuto a queste carenze grava sul sistema sanitario americano e ammonta a centinaia di milioni di dollari per anno; dal punto di vista clinico invece i pazienti sono danneggiati perché l'irrimediabilità comporta ritardi nei trattamenti terapeutici, il razionamento dei farmaci. Allora il personale medico inizia a sperimentare trattamenti alternativi di cui ha poca dimestichezza causando errori.

È difficile stabilire se un *drug shortage* esista o meno; da un punto di vista clinico, uno *shortage* esiste se il farmaco necessario per la cura del paziente non è disponibile, la definizione di *shortage* inoltre varia; l'FDA definisce lo *shortage* <<*a situation in which the total supply of all clinically interchangeable versions of an FDA-regulated drug is inadequate to meet the current or projected demand at the patient level*²⁸>>.

Per l'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) e per l'*University of Utah Drug Information Service* (UUDIS) il *drug shortage* è invece definito <<*a supply issue that affects how the pharmacy prepares or*

²⁸ "Una situazione in cui l'offerta totale di tutte le versioni clinicamente intercambiabili di un farmaco regolato dall'FDA è inadeguata a incontrare la presente o futura richiesta per i pazienti", citazione presa da Erin R.Fox, Burgunda V. Sweet; Valerie Jensen, *Drug Shortage: a complex health care crisis*, <<Mayo Clinic Proceedings>>,89 (2014); n.3, p.1.

²⁸ *Ibidem*.

*dispenses a drug product or influences patient care when prescribers must use an alternative agent*²⁹>>.

La sottile differenza tra queste due definizioni comporta che per l'ASHP e l'UUDIS il totale del *drug shortage* è più elevato rispetto ai parametri utilizzati dall'FDA.

Una volta che la carenza inizia è comune nel sistema sanitario ordinare quantità maggiori rispetto alla normale pratica, infatti risulta impossibile sapere quando ulteriori rifornimenti saranno di nuovo disponibili³⁰; ciò comporta però che alcuni ospedali non possono avere accesso al prodotto.

La questione è più problematica se l'intero mercato di un certo farmaco è completamente non disponibile, una situazione tipica è quando l'acquirente riesce ad ottenere il prodotto ma non nella quantità tale da soddisfare il consueto utilizzo, gli organismi sanitari allora possono scegliere vari modi per gestire questa situazione tra cui continuare ad utilizzare il prodotto fino a quando le provviste non sono esaurite, oppure il metodo più comune è il razionamento o la ripartizione del prodotto rimanente per specifiche situazioni cliniche.

Le imprese spesso comunicano al CDER's *Drug Shortage Team* le potenziali o attuali carenze, ulteriori informazioni comunque possono essere inoltrate da alcuni componenti dell'FDA, da operatori sanitari o dagli stessi pazienti; una volta verificata effettivamente lo *shortage* bisogna capire se quel farmaco è considerato *medically necessary* ovvero se il prodotto farmaceutico è usato per prevenire o trattare una malattia pericolosa o potenzialmente mortale per la quale non c'è disponibilità di un farmaco alternativo o di un sufficiente quantitativo disponibile e queste malattie, in quanto pericolose, possono inficiare maggiormente sulla salute collettiva; inoltre non vengono prese in considerazione carenze che si ritengono temporanee.

Una volta che è stato identificato lo *shortage* e il prodotto è *medically necessary*, bisogna individuare la causa, in questa fase l'FDA collabora con i produttori dei farmaci.

²⁹ Un sondaggio dell'*American Hospital Association* nel 2011 mostrò che 85% degli ospedali acquistava scorte in eccesso per rispondere alla carenza.

Di solito la causa dello *shortage* si può ritrovare all'interno dello stesso ciclo di produzione del farmaco, per esempio quando la capacità di produzione del farmaco è limitata. Infatti, i produttori di solito usano le stesse apparecchiature di produzione per la realizzazione di vari farmaci pertanto è difficile aumentare immediatamente la produzione di un farmaco per rispondere ad una carenza, infatti le attività che riguardano l'incremento della produzione di solito richiedono molto tempo e l'incremento della produzione di un determinato farmaco potrebbe comportare ritardi per la produzione di un altro.

Un altro fattore che può comportare lo *shortage* potrebbe essere la carenza del principio attivo, anche se vi sono nel mercato vari produttori del farmaco, però esiste solo un produttore del principio attivo; pertanto, qualsiasi interruzione nel rifornimento della materia prima inciderà sui produttori finali del farmaco.

Un ulteriore fattore rilevante che causa lo *shortage* è legato alle società farmaceutiche produttrici di uno specifico farmaco e alle loro rispettive quote di mercato; infatti i farmaci che sono ancora protetti dal brevetto³¹ di solito provengono da un unico fornitore, pertanto qualsiasi interruzione nella fornitura può comportare una irreperibilità sul mercato, comunque anche se esistono sul mercato varie fonti cui attingere, è comune che alcune società possiedono una grande quota di mercato e in questo caso, quando questo tipo di società decide di interrompere la produzione, gli altri produttori dello stesso farmaco possono avere difficoltà nel compensare il *deficit*, questa situazione è alla base dei recenti *shortages* di una serie di farmaci tra cui il diazepam³² e l'FDA non ha autorità sulle decisioni di mercato prese dalle società riguardanti l'interruzione della produzione né la società è tenuta ad informare l'Agenzia sulla decisione.

³¹ La durata del brevetto negli Stati Uniti è di venti anni e garantisce alle società i diritti esclusivi sul farmaco, alla scadenza del brevetto, una versione generica del prodotto può essere realizzata e venduta da un'altra società ad un prezzo inferiore rispetto al farmaco "di marca".

³² Il Diazepam è una benzodiazepina che agisce esercitando un effetto anticonvulsivante, ansiolitico, sedativo, miorelaxante e amnesico. La sua azione si basa sul legame con recettori specifici; Il diazepam è utilizzato principalmente per alleviare ansia, spasmi muscolari e convulsioni.

L'Agenzia anche se non detiene il potere per imporre ad una società la produzione di un farmaco, può incoraggiare le imprese a produrre un farmaco carente rendendo più spedita la procedura per l'approvazione di un farmaco nuovo o generico.

Nel caso in cui lo *shortage* dipende da problemi legati alla produzione, l'FDA lavora da vicino con i produttori per correggere il problema rilevato per esempio può assistere i produttori attraverso la realizzazione di un programma volto a limitare la distribuzione delle rimanenze fino a quando la carenza non viene risolta; infatti il ruolo del CDER è quello di individuare e di distribuire i prodotti *medically necessary* in *shortage* e coordinare e velocizzare i processi per approvare i cambiamenti di produzione, questa tecnica ad esempio è stata utilizzata per risolvere la carenza della penicillina G sodica (Benzilpenicillina)³³ tramite iniezione e nel caso di specie è stato velocizzato l'esame dei dati per l'approvazione di un farmaco generico.

Solo in casi rari che riguardano l'irreperibilità di un farmaco particolare può essere autorizzata l'importazione temporanea per rifornire il mercato americano fino a quanto lo *shortage* non venga risolto. La CDER's *Drug Shortage Program* ha ricevuto vari suggerimenti dalle imprese, dai privati cittadini e da organizzazioni governative, tra cui l'implementazione delle comunicazioni con gli operatori sanitari attinenti allo *shortage* o la creazione di requisiti normativi volti a garantire comunicazioni tempestive da parte delle imprese.

³³ La penicillina G sodica viene utilizzata nel trattamento di alcune infezioni batteriche come polmoniti, meningiti, infezioni della pelle, delle ossa, delle articolazioni, dello stomaco, del sangue e delle valvole cardiache, di solito viene somministrata mediante iniezioni intramuscolari o infusioni direttamente in vena.

1.5 Il ruolo dell'FDA nell'*iter* di sviluppo e nell'approvazione dei farmaci

All'interno dell'FDA, il *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) ha la funzione di valutare i nuovi farmaci, prima che siano immessi sul mercato, la valutazione del CDER non solo tutela i pazienti dalle eventuali frodi terapeutiche ma fornisce ai medici e ai pazienti tutte le informazioni di cui hanno bisogno per usare attentamente i farmaci; il Centro inoltre si accerta che il farmaco, sia quello generico che quello “di marca”, funzionino correttamente e valuta che i benefici che arrecano alla salute siano superiori ai rischi noti; infatti la funzione più importante che l'Agenzia svolge per tutelare la salute pubblica è quella di bilanciare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti farmaceutici; inoltre per svolgere questa funzione bisogna esaminare l'efficacia del prodotto determinata in base a sperimentazioni cliniche adeguatamente controllate e bisogna valutare la sicurezza dei farmaci da banco o da prescrizione prima di venderli sul mercato.

L'*iter* di approvazione del farmaco è spesso lungo e ogni prodotto farmaceutico prende un percorso unico, spesso la funzione terapeutica di un farmaco può essere scoperta per caso; per esempio, il “Retrovir³⁴” che nel 1960 era stato studiato come farmaco per curare il cancro purtroppo con risultati deludenti, venti anni dopo si scoprì che poteva essere utilizzato per trattare l'infezione da AIDS e l'FDA nel 1987 rilasciò l'autorizzazione per il farmaco.

Le imprese farmaceutiche che vogliono commercializzare i loro prodotti negli Stati Uniti devono prima testarli; l'azienda, infatti, è tenuta ad inviare all'CDER le prove certe che il farmaco è sicuro ed efficace per l'uso previsto. La maggior parte dei farmaci sottoposti ai test pre-clinici (sugli animali) non verranno mai testati sugli uomini, né esaminati dall'FDA perché gli stessi sviluppatori si rendono conto che i farmaci non funzionano o sono troppo pericolosi. L'Agenzia, inoltre, nell'esaminare i farmaci utilizza procedure

³⁴ L'azidotimidina o abbreviata AZT, anche nota come zidovudina o ZDV, introdotta in commercio con i nomi Retrovir e Retrovis, è prodotto dalla casa farmaceutica GlaxoSmithKline, è un analogo nucleosidico della timidina, proposto inizialmente come antineoplastico, ma abbandonato perché poco maneggevole e troppo tossico. Attualmente viene utilizzato come farmaco antiretrovirale per prevenire e curare l'infezione da HIV/AIDS.

severe di valutazione e di verifica, come l'adozione di adeguati protocolli sperimentali, la gravità degli effetti collaterali, fino a valutare le condizioni in cui il farmaco è stato realizzato e solo alcuni medicinali dimostrano la sicurezza e l'efficacia che è necessaria per l'approvazione.

Lo sviluppo di un farmaco può essere diviso in fasi; la prima è la *preclinical phase*, che può essere completata in tre o quattro anni e di solito in questa fase il produttore o lo *sponsor* deve testare il nuovo farmaco sugli animali per capire se il prodotto è *reasonably safe* per essere utilizzato sugli uomini e se il composto mostra degli effetti sulla patologia tali da giustificare il tempo e il denaro necessario per immetterla in commercio, solo allora i ricercatori si possono concentrare sui *clinical trials*.

Per iniziare questa fase, la società deve inviare all'FDA una *Investigational New Drug application*³⁵ (IND) l'Agenzia, infatti, dovrà valutare se il farmaco è sicuro per essere testato sugli uomini per evitare danni alla loro salute in fase di sperimentazione. In generale *IND application* deve contenere i risultati degli studi fatti durante la *pre-clinical phase* perché servono a verificare la sicurezza del farmaco, inoltre indica le modalità di svolgimento dei test clinici, descrive la composizione del farmaco, con il principio attivo e presenta le modalità di produzione del farmaco; tutto ciò permetterà all'FDA di esaminare le informazioni sulla produzione del farmaco per accertarsi che si possano produrre quantità consistenti e adeguate di medicinale.

L'*Investigational New Drug application* viene esaminata dall'FDA e dall'*Institutional Review Board (IRB)*³⁶ che svolge varie funzioni, tra cui il monitoraggio della ricerca clinica e l'approvazione dei protocolli clinici; inoltre può individuare le differenti categorie di individui che possono partecipare allo studio e infine approva il dosaggio del farmaco da utilizzare nei *trials* e la durata dello studio.

³⁵ Le società molto spesso chiedono una consulenza all'FDA prima di inviare IND, nel caso di specie si confronterà con la divisione denominata *Office of New Drug (OND)*; in alcuni casi specifici il *pre-IND meeting* è necessario.

³⁶ L' *Institutional Review Board* è un gruppo formalmente designato per esaminare e monitorare la ricerca biomedica che coinvolge i soggetti umani. In conformità con le normative FDA, un IRB ha l'autorità di approvare, richiedere modifiche (per ottenere l'approvazione) o disapprovare la ricerca, il gruppo pertanto svolge un ruolo importante nella protezione dei diritti e del benessere dei soggetti sottoposti agli studi clinici.

Il produttore farmaceutico con l'IND deve allegare il Consenso Informato, redatto in un linguaggio comprensibile, per offrire ai potenziali volontari tutte le informazioni necessarie, tra cui gli eventuali e rilevanti effetti indesiderati, che permette loro di prendere una decisione al riguardo. Dopo che l'IND è stato inviato, bisogna attendere trenta giorni prima di cominciare qualsiasi sperimentazione, in quanto in questo periodo l'FDA esamina l'IND per valutare se i volontari che parteciperanno alla ricerca non saranno sottoposti a rischi eccessivi; poi alla scadenza del termine l'FDA comunica per iscritto che il *trial* può iniziare.

l'Agenzia comunque può proporre dei suggerimenti o commenti per indirizzare la sperimentazione. Se invece lo *sponsor* riceve una *clinical hold letter* vuol dire che il *trial* non è sicuro e l'FDA spiegherà i motivi per cui non lo reputa sicuro e indicherà quello che è necessario per annullare il *clinical hold*; nel caso di specie il produttore dovrà inviare ulteriori dati o modificare i protocolli per garantire la sicurezza del paziente. Successivamente all'aggiunta, l'Agenzia avrà altri trenta giorni per esaminare i nuovi dati e decidere se le carenze sono state colmate. L'FDA inoltre può comunicare a colui che è responsabile per lo sviluppo del farmaco una *partial clinical hold letter* ovvero che lo studio può iniziare ma deve soddisfare alcune condizioni stabilite dalla stessa FDA.

Se l'Agenzia ritiene il *trial safe to proceed* allora si potrà iniziare la *clinical phase I*. In questa fase gli studi sono spesso condotti su volontari sani e strettamente supervisionati, di solito possono essere impiegati dai venti agli ottanta volontari, e questi studi molto spesso iniziano con la somministrazione del farmaco a basse dosi che poi gradualmente vengono aumentate. L'obiettivo in questa fase è determinare quali sono i più frequenti effetti collaterali e come il farmaco viene metabolizzato; il produttore in questa fase ha degli obblighi di comunicazione nei confronti dell'FDA, per esempio, deve informare l'Agenzia di eventuali reazioni fatali o potenzialmente mortali, infine, annualmente³⁷, deve inviare all'FDA le relazioni sui progressi negli studi clinici per tenere l'Agenzia aggiornata sugli sviluppi. In media solo due terzi dei farmaci sperimentati durante questa fase sono considerati abbastanza

³⁷ Di solito le relazioni devono essere inoltrate entro il sessantesimo giorno dall'anniversario della data in cui l'FDA ha autorizzato l'inizio del *trial*.

sicuri per iniziare la *clinical phase II*, in quanto gli studi svolti in questa fase testano l'efficacia del composto. Tipicamente durante la fase II vengono impiegati dai cento ai trecento volontari che soffrono la patologia che il farmaco intende curare, i pazienti a cui viene somministrato il farmaco vengono confrontati con altri soggetti che hanno ricevuto un trattamento differente per esempio ricevendo una sostanza inattiva (placebo); i ricercatori cercano di determinare quale sia il dosaggio efficace, la modalità di trasmissione (se per via orale o endovenosa), l'intervallo tra le somministrazioni, così come la riconferma sulla sicurezza del prodotto. Accade che un numero consistente di prodotti manifesti la sua inefficacia o mostri intollerabili effetti indesiderati, pertanto non accede alla fase III della ricerca.

Infatti, la *clinical phase III* può iniziare se viene dimostrata l'efficacia del farmaco; solo il nove per cento dei farmaci può intraprendere questa fase, il *trial III* dunque è l'ultima fase prima di chiedere l'approvazione dell'FDA. Durante questo periodo, i ricercatori infatti attraverso lo studio degli effetti del farmaco su differenti soggetti, attraverso la sperimentazione di differenti dosaggi e usando il farmaco sperimentale in combinazione con altri farmaci, cercheranno di confermare i risultati precedenti su larga scala, infatti il numero di soggetti coinvolti spazia dai mille fino ai tremila pazienti. Questi studi possono durare dai due fino ai dieci anni e servono per raccogliere maggiori informazioni attinenti alla sicurezza e all'efficacia del farmaco; ciò è vitale per valutare il rapporto costi-benefici del prodotto e per fornire le informazioni necessarie per etichettarlo.

Alla fine di questa fase di sperimentazione ci sarà il *pre-NDA meeting* ovvero l'FDA incontrerà lo *sponsor* prima che lo stesso compili la *New Drug Application*³⁸ (NDA), questo incontro si prefigge l'obiettivo di risolvere eventuali problemi, determinare l'idoneità del *dossier* presentato, valutare gli studi in corso per verificare la sicurezza e l'efficacia pediatrica, far conoscere ai responsabili per l'approvazione le informazioni generali e tecniche che verranno inserite nella NDA. Inoltre, nello stesso incontro si discuterà sul

³⁸ Nel momento in cui viene inviato la NDA le società sono tenute a pagare una quota, infatti, il *Prescription Drug User Fee Act* del 1992 (PDUFA) autorizza l'FDA ad imporre una tassa per esaminare la domanda per l'approvazione del farmaco.

contenuto, sulla struttura o sul formato della domanda per ridurre eventuali ritardi nella valutazione condotta dalla stessa Agenzia; con l'invio all'FDA della NDA il produttore farmaceutico chiede ufficialmente all'Agenzia di valutare l'approvazione del farmaco per venderlo negli Stati Uniti. Questa richiesta contiene tutte le informazioni acquisite durante la fase pre-clinica e clinica, contiene le informazioni sulla composizione chimica e sui processi di produzione, la tossicità del composto, la farmacocinetica e la proposta di etichettatura. La NDA inoltre può contenere eventuali esperienze con il farmaco sperimentate fuori dagli Stati Uniti ed eventuali studi esterni relativi allo stesso.

Insieme all'*application* può essere allegata la strategia per valutare e attenuare i rischi (*risk evaluation and mitigation strategy* ovvero REMS); infatti di solito, per la maggior parte dei farmaci approvati, il foglio illustrativo e gli obblighi di segnalazione sono idonei per attenuare i rischi, in altri casi invece alcuni farmaci possono presentare maggiori rischi; la REMS deve contenere la guida all'uso del farmaco, un programma di comunicazione e deve includere gli elementi per garantire la sicurezza; nel caso in cui viene inviato all'FDA solo la NDA, la stessa Agenzia durante il ciclo di revisione, potrà richiedere all'impresa di inviare la strategia che verrà completata alla fine del ciclo; l'FDA inoltre potrà considerare in alcuni casi necessario l'invio del REMS poiché il farmaco, per esempio, viene usato in un gruppo di soggetti che possono essere particolarmente più a rischio, come le persone più anziane o viene utilizzato per trattare patologie gravi o vengono ritenuti gravi gli effetti collaterali.

Quando l'FDA riceve la NDA, ha sessanta giorni per comunicare alla società se la domanda è completa, l'*application* si considera completa se la NDA contiene tutte le informazioni di cui l'Agenzia ha bisogno per decidere, la richiesta inoltre deve contenere tutti gli elementi previsti dalla legge in forma leggibile così da facilitare il lavoro dell'FDA; se l'FDA considera la richiesta non completa, l'Agenzia sospende l'esame e rinvia la documentazione alla società che deve ripresentare la domanda; se l'FDA considera completa l'*application* allora il CDER esaminerà la richiesta, per i farmaci classici l'esame durerà non più di dieci mesi, invece per i farmaci considerati prioritari l'esame durerà sei mesi.

Durante questo periodo l'Agenzia potrà richiedere ai produttori farmaceutici ulteriori informazioni o di condurre ulteriori analisi, inoltre durante la valutazione l'FDA potrà comunicare alle imprese qualsiasi questione rilevante che è sopraggiunta, questo rappresenta un modo utile per scoprire se l'FDA ha delle preoccupazioni e per il produttore farmaceutico rappresenta un'opportunità per risolverle. Un'ulteriore attività che viene svolta durante questo ciclo di revisione è l'esame e l'approvazione dell'etichetta del farmaco, infatti la NDA includerà la proposta del foglio illustrativo, questo documento conterrà le indicazioni, le informazioni sul dosaggio, le avvertenze, le precauzioni e le informazioni farmacologiche. La società, pertanto, durante la fine della procedura di esame negozierà con l'FDA per rendere definitiva la proposta presentata, l'Agenzia valuta il foglio illustrativo proposto, effettua modifiche e invia il foglio illustrativo modificato alla società fino a quando entrambe le parti si considerano soddisfatte. Durante l'esame dell'NDA, l'FDA può svolgere delle ispezioni, infatti le leggi federali autorizzano la stessa ad accedere agli stabilimenti di produzione per confermare la correttezza dei documenti sugli studi clinici; di solito la maggior parte dei controlli dura cinque giorni e in questo arco di tempo, l'ispettore potrà intervistare lo *staff* di ricercatori, potrà esaminare le raccolte dei dati sugli studi, potrà esaminare le cartelle cliniche dei pazienti e potrà verificare se gli studi clinici siano stati eseguiti correttamente.

Alla fine dell'esame, il produttore del farmaco potrà ricevere due diversi tipi di lettere; l'*approval letter* che include il foglio illustrativo definitivo e potrà indicare eventuali precisazioni su attività successive all'approvazione, per esempio dopo la commercializzazione iniziale, l'Agenzia potrà richiedere al produttore di condurre ulteriori studi clinici (una fase IV) per esaminare i rischi e i benefici del nuovo farmaco su differenti gruppi di popolazione o condurre degli speciali monitoraggi su un gruppo ad alto rischio; una volta ricevuta questa lettera il farmaco potrà essere venduto sul mercato. Se invece la società riceve una *complete response letter*, l'FDA non ha approvato il farmaco durante il ciclo di revisione; la lettera inoltre spiega le ragioni per cui il farmaco non è stato approvato e spiega ciò di cui la società necessita per risolvere le questioni che precludono l'approvazione; le carenze inoltre possono spaziare da questioni che riguardano la produzione, facili da

risolvere, in questo caso infatti le carenze di poco rilievo possono essere corrette prima dell'approvazione finale, a richieste per un ulteriore *trial* clinico; quando la società trasmette gli ulteriori dati per risolvere il problema deve ripresentare la NDA per ricominciare un nuovo ciclo di revisione, pertanto spetterà alla società e agli investitori decidere se correggere l'errore e ricominciare l'*iter*.

1.6 Il sistema di sorveglianza *post-marketing* e la farmacovigilanza

Il sistema di sorveglianza *post-marketing* è molto importante perché, sebbene gli studi condotti durante la fase III si siano svolti in modo adeguato, questi possono non coprire ogni questione che può diventare evidente una volta che il prodotto farmaceutico viene usato ampiamente oppure venga usato in un gruppo di individui che non è stato studiato in precedenza. I produttori pertanto devono riportare all'FDA gli effetti collaterali dei farmaci con cadenza trimestrale nei primi tre anni dall'immissione in commercio e inoltre dovranno presentare all'FDA una relazione specifica per qualsiasi effetto collaterale grave e inaspettato.

Infatti, nonostante l'attività di controllo svolta dall'CDER prima dell'immissione in commercio del farmaco, è importante che l'attività di controllo si protragga anche dopo la messa in commercio del prodotto³⁹, perché non è possibile prevedere attraverso gli studi *pre-marketing*, che coinvolgono solo un gruppo ristretto di pazienti e che di solito si svolgono in un arco di tempo limitato, tutti i possibili effetti indesiderati. L'FDA, pertanto, dispone di un sistema di sorveglianza *post-marketing* per valutare gli eventi a bassa frequenza, per studiare gli effetti del farmaco sui gruppi ad alto rischio, per studiare gli effetti a lungo termine, per analizzare le interazioni tra farmaci e per identificare gli effetti indesiderati che non si sono manifestati durante il processo di approvazione del farmaco. L'Agenzia sfrutta le informazioni ottenute per modificare l'etichettatura del farmaco per esempio inserendo delle precauzioni, delle avvertenze o ulteriori effetti collaterali; inoltre può imporre attività di farmacovigilanza o addirittura in casi eccezionali può valutare la rimozione del prodotto dal mercato.

La farmacovigilanza viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come «la scienza e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci⁴⁰», la Divisione di

³⁹ Quest'attività viene svolta dall'*Office of Surveillance and Epidemiology* che si trova all'interno dell'CDER.

⁴⁰ *World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2007) The importance of pharmacovigilance.*

Farmacovigilanza dell'FDA valuta la sicurezza del farmaco, propone adeguate interventi tra cui eventuali modifiche all'etichetta, può suggerire interventi per attenuare il rischio e comunica le informazioni rilevanti sulla sicurezza del prodotto.

Ci sono varie modalità attraverso cui l'Agenzia svolge la sua funzione di sorveglianza *post-marketing*:

- attraverso la segnalazione volontaria dei casi, in tal modo i consumatori rivestono un ruolo importante per la salute pubblica, comunicando all'FDA qualsiasi reazione avversa, l'Agenzia quindi valuta ogni segnalazione per determinare la gravità del problema e se è necessario, prima di intervenire, potrà richiedere ulteriori informazioni a colui che aveva fatto la segnalazione;
- tramite gli studi *post-marketing (clinical phase IV)*, che possono essere di natura volontaria o possono essere richiesti dalla stessa FDA nella lettera di approvazione; essi si rivelano utili per studiare gli effetti collaterali a lungo termine su un gruppo di soggetti più ampio e per un periodo di tempo più lungo rispetto alla durata degli studi durante le fasi I-III;
- tramite una sorveglianza attiva, come la *sentinel initiative*, un sistema elettronico nazionale istituito dall'FDA che analizza le cartelle cliniche elettroniche con l'obiettivo di sviluppare nuove modalità per valutare la sicurezza dei prodotti medicali approvati come farmaci, vaccini...

L'FDA inoltre ha istituito un programma chiamato *MedWatch* che permette al pubblico o agli operatori sanitari di segnalare spontaneamente reazioni gravi o problemi con il farmaco o con dispositivi medici, per esempio possono essere considerate reazioni gravi quelle che cagionano la morte del paziente o un ricovero ospedaliero. La segnalazione inoltre deve contenere una descrizione dell'effetto collaterale, deve indicare le caratteristiche del paziente come, per esempio, l'età e le condizioni mediche; inoltre deve precisare le documentazioni sulla diagnosi, le rilevanti misure terapeutiche e i dettagli della terapia associati al prodotto. Grazie a *MedWatch* tutte queste informazioni sono rapidamente divulgate alla comunità medica per migliorare la cura del paziente, inoltre tutti i dati contenuti in *MedWatch* verranno inseriti nell' *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*, un *database* progettato per aiutare l'attività di sorveglianza dell' FDA, infatti l'obiettivo del FAERS è quello di tutelare la salute pubblica fornendo i

migliori strumenti per conservare e analizzare i rapporti sulla sicurezza del prodotto che sono valutati da una commissione multidisciplinare formata da scienziati e epidemiologi; i produttori farmaceutici invece sono tenuti ad obblighi normativi di segnalazione.

1.7 Expedited Review Programs

L’FDA dispone di quattro programmi che hanno l’obiettivo di velocizzare il processo di approvazione del farmaco: *Priority Review Designation*, *Accelerated Approval*, *Breakthrough Therapy Designation* e *Fast Track Designation*. Il processo è accelerato a otto mesi, rispetto ai normali dieci, per andare incontro a esigenze mediche non ancora soddisfatte per malattie gravi o per malattie potenzialmente mortali; ciò garantisce l’approvazione e la messa a disposizione per i pazienti di terapie volte a trattare patologie gravi, in quanto i benefici delle terapie possono giustificare i rischi.

Tutte queste tipologie di programmi sono differenti tra loro, il nesso comune però è che hanno l’obiettivo di affrontare un bisogno medico non soddisfatto nel trattamento di una patologia grave⁴¹. L’FDA incoraggia le compagnie farmaceutiche a comunicare in anticipo la loro intenzione di richiedere questi programmi; in questo caso dovranno dimostrare di soddisfare i criteri richiesti. L’FDA ritiene grave <<*a disease or condition associated with morbidity that has substantial impact on day-to-day functioning*>>⁴². Le compagnie farmaceutiche per sfruttare queste procedure devono dimostrare che il farmaco tratta una patologia grave e per soddisfare questo criterio, il farmaco deve dimostrare di produrre effetti su una patologia grave o su un aspetto grave della stessa (come un effetto diretto su una seria manifestazione o sintomo della malattia), oppure deve dimostrare di poter mitigare o prevenire un effetto collaterale che dipende dal trattamento terapeutico, come per esempio poter prevenire un’infezione grave nei pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva. Per “bisogno medico non soddisfatto” si intende una condizione nella quale il trattamento o la diagnosi non rappresentano una risposta adeguata alla terapia disponibile o esiste una necessità immediata per una popolazione definita.

⁴¹ *All four expedited programs represent efforts to address an unmet medical need in the treatment of a serious condition[...]*, Guidance for Industry, Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics (2014), predisposto dal *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf>.

⁴² *Ibidem*.

- *Priority Review*

Prima dell'approvazione, qualsiasi farmaco commercializzato negli Stati Uniti deve essere sottoposto ad un dettagliato processo di approvazione da parte dell'FDA. Nel 1992 sotto la *Prescription Drug User Act* (PDUFA), l'FDA decise di accelerare l'approvazione del farmaco per casi specifici; questo portò alla costituzione di due sistemi di approvazione con tempi diversi: la *Standard Review* e la *Priority Review*.

Con la *Priority Review* l'FDA è tenuta ad agire per l'approvazione del farmaco entro sei mesi rispetto ai dieci mesi della *standard*; la *priority designation* viene utilizzata per i farmaci che se approvati potrebbero comportare progressi rilevanti nella sicurezza e sull'efficacia del trattamento. Un progresso rilevante può essere dimostrato dalla prova di un aumento dell'efficacia nel trattamento, nella prevenzione o nella diagnosi della malattia. L'FDA decide per ogni richiesta quando un farmaco che tratta una malattia grave potrebbe, se approvato, portare un significativo aumento sulla sicurezza e sull'efficacia; la richiesta deve essere prodotta con l'originale NDA e l'FDA risponderà entro sessanta giorni dal recepimento.

- *Accelerated Approval*

Durante la sperimentazione di un farmaco, in alcune ipotesi si possono impiegare alcuni anni per comprendere se il farmaco possa fornire un effetto reale, ovvero, un effetto positivo terapeutico considerato clinicamente importante per una determinata malattia (*clinical benefit*). Nel 1992 l'FDA approvò *l'accelerated approval regulations*, queste disposizioni permettono ai farmaci per le malattie gravi che soddisfano un *unmet medical need* di poter essere approvate tramite un *endpoint* surrogato, in maniera più veloce.

Un *surrogate endpoint* è un marcatore, una misurazione di laboratorio, un'immagine radiografica, un segnale fisico o un'altra misura, che è pensata per predire un *clinical benefit* del farmaco, ossia un effetto sulla mortalità e sulla morbilità.

L'FDA basa le sue decisioni sugli studi che dimostrano che gli effetti del farmaco sull'*endpoint* surrogato o intermedio devono essere adeguati e ben controllati; tramite l'utilizzo di *endpoint* surrogati o intermedi, pertanto si può risparmiare tempo nel processo di approvazione del farmaco.

Per esempio, invece di aspettare di dimostrare che il farmaco prolunghi la sopravvivenza per i pazienti affetti da cancro, l’FDA può approvare il farmaco in base alla prova della riduzione della massa tumorale; questo perché la riduzione del volume è considerato *reasonably likely to predict a real clinical benefit*.

Con questo esempio si può capire che approvare un farmaco sulla base della diminuzione della massa tumorale è differente dall’aspettare la dimostrazione degli effetti del farmaco sulla durata di vita del paziente. La società farmaceutica avrà ancora bisogno però di condurre studi per confermare che il restringimento del tumore effettivamente è correlato a un aumento della speranza di vita, questi studi possono essere svolti durante la fase IV che verifica il *clinical benefit*. L’approvazione del farmaco può essere revocata o le indicazioni sull’etichetta del farmaco possono essere modificate se gli studi clinici falliscono nel verificare il *clinical benefit* o non dimostrano un sufficiente *clinical benefit* tale da giustificare i rischi associati al farmaco (per esempio la durata del beneficio è ridotta).

- *Fast track designation*

Un farmaco è considerato un *fast track product* se << *it is intended, whether alone or in combination with one or more other drugs, for the treatment of a serious or life-threatening disease or condition, and it demonstrates the potential to address unmet medical needs for such a disease or condition*>>.

Questa disposizione è destinata a facilitare lo sviluppo e a velocizzare la procedura di approvazione del farmaco per curare patologie gravi e potenzialmente mortali, lo scopo è quello di anticipare l’accesso a importanti nuovi farmaci. Per l’applicazione della *fast track designation* il farmaco dovrà avere un impatto su alcuni fattori come la sopravvivenza, la capacità di sostenere le attività quotidiane o l’incidenza sul rischio/probabilità che quella malattia, se non trattata, possa evolversi in patologie più seria; l’AIDS, l’Alzheimer e il cancro sono esempi oggettivi di una malattia grave.

Filling an unmet medical need è definito come l’offrire una cura dove non vi è oppure l’offrire una terapia che potrebbe essere potenzialmente migliore rispetto alla terapia disponibile; se già vi sono terapie disponibili, un *fast track drug* dovrà soddisfare degli ulteriori vantaggi rispetto alla terapia disponibile

come: la dimostrazione di una superiore efficacia che prevale sui gravi effetti, la neutralizzazione degli effetti collaterali su una terapia disponibile e la diminuzione della tossicità di una terapia disponibile che causa interruzioni del trattamento.

Un farmaco che riceve la *Fast track designation* è ammesso se, dopo i frequenti incontri con l'FDA e l'impresa farmaceutica attinenti al piano di sviluppo del farmaco, si garantisce la raccolta di dati idonei per l'approvazione del farmaco. la *Fast track designation* può essere richiesta dalla società farmaceutica in qualsiasi momento durante il processo di approvazione del farmaco; l'FDA infine esaminerà la richiesta e deciderà entro sessanta giorni basandosi su evidenze scientifiche che il farmaco soddisfi un *unmet medical need* per una malattia grave. Una volta ricevuta la *fast track designation*, vengono incoraggiate frequenti comunicazioni tra l'FDA e l'impresa farmaceutica fino allo sviluppo del farmaco e durante il processo di revisione da parte dell'FDA, la frequenza dello scambio di comunicazioni è utile per risolvere questioni e problemi velocemente, spesso portando all'approvazione del farmaco in tempi più brevi.

- *Breakthrough therapy designation*

Il programma è stato istituito per velocizzare l'approvazione di farmaci che curano una malattia grave e le prove cliniche preliminari indicano che il farmaco può comportare un miglioramento sostanziale rispetto alla terapia disponibile. Questo programma può essere richiesto dall'impresa farmaceutica, oppure essere suggerito dall'FDA. L'istanza per applicare questo programma deve essere ricevuta dall'FDA non più tardi della fine della fase II, visto che lo scopo principale è quello di sviluppare la prova necessaria per supportare la richiesta e la stessa deve essere inoltrata dopo la compilazione della NDA e l'FDA esprimerà la sua entro sessanta giorni dal recepimento. L'FDA inoltre può decidere di rimuovere il prodotto dal percorso se il farmaco non soddisfa più i criteri richiesti. Questo percorso indica che gli effetti del farmaco possono essere comparati con le terapie disponibili, in questi casi lo sviluppo del programma per la *breakthrough therapy designation* può durare di meno. Nonostante il programma di sviluppo del farmaco sia più breve, lo stesso deve produrre dati adeguati a

dimostrarne la sicurezza e l'efficacia onde soddisfare gli *standards* per l'approvazione. Gli *sponsors* inoltre devono strutturare efficienti *trials* clinici e l'FDA fa in modo che lo *sponsor* riceva periodicamente consigli e comunicazioni per aiutarlo a condurre il programma di sviluppo nel modo più adeguato.

Un programma diverso da quelli sopra descritti è l'*Emergency Use Authorization Program* (EUA), istituito nel 2004, che permette all'FDA di autorizzare un farmaco non ancora approvato durante un dichiarato stato di emergenza; l'EUA è uno strumento importante per i medici e per gli operatori sanitari coinvolti nell'emergenza poiché permette di usare le migliori contromisure disponibili per rilevare, prevenire e trattare una malattia di cui è affetta la popolazione anche se la contromisura non è ancora stata approvata dall'FDA. L'EUA può essere rilasciata non solo per permettere l'utilizzo di un farmaco non ancora approvato ma può essere utilizzato per migliorare le indicazioni sull'etichetta come le dosi o le informazioni.

L'autorizzazione dell'EUA prevede cinque fasi:

- La determinazione dell'emergenza,
- La dichiarazione dell'emergenza,
- Il controllo della richiesta da parte dell'FDA,
- L'emissione dell'EUA o il rifiuto della richiesta,
- La cessazione dell'EUA che coincide con la cessazione dello stato di emergenza.

La determinazione dell'emergenza viene dichiarata dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti d'America o dal Dipartimento della Difesa e può essere militare, domestica o può essere un'emergenza che incide sulla salute pubblica e può avere un effetto rilevante sulla sicurezza nazionale. Una volta che l'emergenza è stata dichiarata l'FDA valuta la richiesta e, se soddisfa i criteri, l'EUA viene approvata; la cessazione dell'EUA è legata alla dichiarazione dell'emergenza, una volta scaduta la dichiarazione, l'EUA non avrà più validità.

È importante ribadire che l'EUA non fa parte delle procedure di approvazione, è separata e viene usata solamente durante situazioni di emergenza, infatti il prodotto coperto dall'EUA non viene approvato per

essere venduto sul mercato americano, ma ne viene autorizzato l'utilizzo durante il protrarsi della situazione di emergenza.

L'EUA deve rispettare quattro criteri per essere approvata, in modo tale che la popolazione riceva la migliore e la più sicura cura possibile:

- ci deve essere una grave malattia causata da uno specifico agente biologico, nucleare o chimico,
- è ragionevole credere che il prodotto coperto dall'EUA sia efficace nella diagnosi, nel trattamento, nella cura della malattia,
- si conoscono i potenziali benefici che sono superiori rispetto ai potenziali rischi associati al prodotto e non deve esserci sul mercato un adeguato e alternativo farmaco approvato che è disponibile,
- non vi è sul mercato un farmaco idoneo alla situazione.

L'EUA, pertanto, durante il periodo dell'emergenza, può esentare dai requisiti regolatori per permettere l'impiego di prodotti non approvati, per esempio la prassi richiede che un prodotto, per essere testato in laboratorio, deve essere redatto il consenso informato invece per un prodotto coperto dall'EUA tutti questi requisiti vengono sospesi fino alla durata dell'emergenza. La maggior parte di questi programmi è stata rilasciata per rispondere alla pandemia da influenza suina (H1N1) che permise l'impiego in ambito clinico del "peramivir IV", un antivirale, per combattere i casi più gravi di influenza in assenza del consenso informato e in assenza del controllo del comitato di revisione. In questo caso nessun antivirale endovenoso era efficace contro l'infezione e l'FDA ritenne esservi la sussistenza di dati sufficienti per autorizzare l'EUA.

CAPITOLO II

L'EUROPEAN MEDICINES AGENCY

2.1 Lo sviluppo delle autorità indipendenti in Europa e le agenzie dell'Unione Europea

In Europa lo sviluppo delle autorità indipendenti dal potere esecutivo è molto più recente, contrassegnando gli ultimi due decenni del XX secolo. Questa significativa dissociazione temporale rispetto agli Stati Uniti dipende principalmente dalle diversità del contesto politico-istituzionale e dal modello prevalente di intervento pubblico nell'economia. Nella maggior parte dei paesi europei, seppure in misura variabile l'uno dall'altro, lo Stato opera in molti settori dell'economia come imprenditore invece che come regolatore. Ciò è particolarmente evidente nel campo dei servizi pubblici a rete, dove in tutti i principali paesi europei il problema del monopolio naturale è risolto mediante la gestione diretta da parte di imprese pubbliche invece che attraverso la costituzione di autorità indipendenti di regolamentazione.

Ma anche in altri rilevanti settori a rischio di “fallimento del mercato”, come quello bancario e finanziario, la soluzione prevalente in Europa è stata la costituzione di banche, intermediari pubblici e l'istituzione di ordinamenti sezionali a controllo amministrativo piuttosto che la creazione di una autorità di vigilanza simile a quella degli Stati Uniti. Molto diversa rispetto al modello statunitense è anche la struttura degli incentivi a livello politico-costituzionale.

In un sistema di governo “diviso” e basato su una rigida separazione dei poteri come quello statunitense, il Congresso compete con il Presidente e dunque può avere un interesse a cercare di “impermeabilizzare” alcune politiche dall'influenza di quest'ultimo; allo stesso tempo, considerato l'elevato livello di alternanza e conflittualità politica, il Presidente può essere tentato di proteggere la sua *legacy* affidandole ad apposite agenzie. Molto diversa invece è la situazione in Europa, soprattutto negli ordinamenti con una forma di governo parlamentare e caratterizzati da una maggiore stabilità e continuità politica.

Un significativo cambiamento si registra grazie all'intervento del legislatore europeo, che regola l'insieme delle misure volte alla costruzione del mercato interno e grazie anche al mutamento degli equilibri politico-istituzionali di alcuni Stati Membri, oltre che da una più generale evoluzione delle teorie economiche e giuridiche dell'intervento pubblico.

A partire dall'inizio del XXI secolo è quindi l'Unione Europea a richiedere agli Stati membri di istituire autorità nazionali di regolamentazione indipendenti, per promuovere la concorrenza e la protezione dei consumatori nel mercato interno nei vari settori regolati, dai servizi di pubblica utilità ai mercati finanziari.

L'indipendenza, prima solo dagli operatori regolati e poi anche dagli organi di indirizzo politico, diventa infatti una sorta di garanzia strutturale volta a prevenire il rischio di discriminazione in sede di attuazione del piano regolatorio europeo.

Il diritto europeo definisce i requisiti minimi dell'indipendenza, ad esempio fissando i termini del mandato, vietando revoche discrezionali, richiedendo adeguate dotazioni di personale e risorse finanziarie. Le autorità nazionali vengono quindi consorziate in organismi comuni a livello europeo, prima allo stato informale di comitati, gruppi o *network* poi assumendo veste istituzionale di agenzia o autorità. In questo quadro, il limite maggiore all'indipendenza funzionale delle autorità deriva paradossalmente proprio dall'esigenza di coordinamento a livello europeo. Quasi tutte, infatti, devono conformarsi alle raccomandazioni formulate dalla Commissione e agli indirizzi comuni elaborati dai vari organismi in cui le autorità nazionali sono consorziate.

Alcune discipline di settore, a cominciare da quella in materia di comunicazioni elettroniche, giungono fino al punto di prevedere un previo controllo della Commissione sulla misura predisposta dall'autorità nazionale, al fine di verificarne la coerenza con la disciplina e gli indirizzi europei. L'autorità nazionale inoltre deve tenere nel massimo conto i rilievi della Commissione e sottoporsi a una speciale procedura conciliativa davanti all'organismo europeo che raggruppa tutte le autorità degli Stati membri; in talune ipotesi, l'autorità nazionale non può provvedere fino a quando quelle europee non hanno rimosso il veto.

Anche nell'Unione Europea, d'altra parte, l'istituzione di agenzie è in larga parte giustificata dalle stesse esigenze di specializzazione tecnica e di autonomia dal *policy-making* che sono all'origine del loro sviluppo in molti ordinamenti nazionali. L'istituzione delle agenzie dell'Unione Europea, tuttavia, può essere considerata come una risposta amministrativa alla necessità di sviluppare meccanismi di mutua informazione e di creare legittimità e fiducia tra gli Stati membri e tra le istituzioni europee al fine di garantire l'uniformità dei processi di implementazione delle politiche comunitarie.

Le agenzie svolgono pertanto un ruolo determinante al fine di accrescere la possibilità di sviluppare rapporti collaborativi tra gli attori coinvolti in tali processi di definizione delle politiche. Le agenzie garantiscono l'incontro degli esperti nazionali ad intervalli regolari in diversi settori di *policy*; inoltre stimolano gli Stati membri a coordinare a livello nazionale la preparazione e la trasmissione alle agenzie stesse delle informazioni necessarie. Il coinvolgimento degli esperti nazionali a livello europeo può favorire "l'europeizzazione" delle loro competenze ed attitudini e far sì che essi siano portati a seguire comportamenti affini con le esigenze della Commissione invece che quelle del proprio Stato di origine.

Le dinamiche organizzative in atto nelle agenzie possono accrescere il mutuo scambio di informazioni, stimolare la fiducia reciproca tra esperti nazionali e sviluppare meccanismi di relazione e decisione alternativi a quelli tradizionalmente propri dei comitati e in definitiva a creare una "comunità" di esperti nazionali a livello europeo.

Nel *White Paper on European Governance (Commission of European Communities 2001)*, la Commissione evidenzia come una delle possibilità di migliorare la propria performance gestionale, con particolare riferimento all'applicazione uniforme di regole e politiche negli Stati membri, sia quella di delegare funzioni specifiche ad agenzie di regolazione. Tale raccomandazione si basa sulla premessa che l'autonomia che caratterizza le valutazioni delle agenzie possa basarsi su criteri puramente tecnico-scientifici, non influenzati dalle pressioni politiche-statali e invece da un punto di vista manageriale, la creazione delle stesse si può considerare un modo per razionalizzare la scelta di obiettivi e mezzi per l'implementazione

delle politiche e più in generale, per allontanare determinate attività (operative e regolative) dall'influenza della politica.

Le agenzie, in questo processo di cambiamento istituzionale, possono essere considerate parzialmente autonome per il loro stato di autonomia, seppur limitata, dalla Commissione e non per una eventuale e non prevista indipendenza all'interno delle dinamiche istituzionali dell'Unione Europea. Le stesse, pertanto, possono considerarsi come una peculiare forma di *governance*, ovvero come una dimensione di integrazione amministrativa e la loro creazione appare quindi una diretta conseguenza della necessità di accrescere il potere di regolazione della Commissione, senza che alla Commissione stessa vengano attribuiti poteri addizionali a discapito degli Stati membri.

La creazione di agenzie non può essere considerata un fenomeno totalmente nuovo all'interno della struttura istituzionale della Commissione europea, anche se la sua rilevante accelerazione a partire dagli anni Novanta rivela come esso sia uno dei fattori chiave alla base del processo di riforma dell'assetto organizzativo comunitario; tra i principali motivi che hanno spinto alla creazione di agenzie comunitarie possono essere individuati, da un lato, l'evidente aumento di responsabilità di gestione delle politiche in capo all'Unione Europea e l'accresciuto carico di lavoro che ciò porta alla Commissione e dall'altro la difficoltà per la Commissione di gestire autonomamente tali processi.

Da un punto di vista funzionale, le agenzie europee rispondono a un duplice scopo: istituzionalizzano la cooperazione e l'integrazione tra le amministrazioni degli Stati membri e la Commissione e permettono che certe competenze europee vengano decentralizzate e trasferite ad un organo che è esterno alla Commissione ma parzialmente sottoposto alla sua influenza.

Il rafforzamento di questo quadro organizzativo è il risultato di un compromesso politico tra la Commissione e gli Stati membri e rappresenta il tentativo di risolvere il *deficit* amministrativo della Comunità tramite strumenti che possono essere considerati politicamente accettabili sia per i governi nazionali, sia per le istituzioni comunitarie.

Le agenzie europee inoltre non devono essere confuse con altri due tipi di amministrazioni comunitarie che possono essere ritenute parzialmente simili,

in quanto hanno personalità giuridica e presentano un marcato carattere transnazionale come Europol, Eurojust e come le autorità indipendenti dell'Unione Europea, come per esempio la Banca Centrale Europea (BCE), la cui autonomia è garantita non solo rispetto alle parti private ma anche rispetto alla maggioranza politica.

Anche se Europol e Eurojust hanno personalità giuridica e fanno parte del meccanismo di cooperazione amministrativa, si discostano dalle agenzie in almeno due elementi essenziali in quanto essi possono essere considerati come strumenti di collaborazione con gli organi nazionali e questa cooperazione, sebbene ben articolata e incoraggiata, rimane di tipo volontario; inoltre, la cooperazione amministrativa coinvolge solo le amministrazioni nazionali, mentre la Commissione riveste una posizione marginale. Per esempio, la Convenzione che riguarda l'Europol stabilisce semplicemente che la Commissione, se invitata, può partecipare agli incontri del Consiglio di Amministrazione senza la possibilità di partecipare al voto e lo stesso Consiglio può decidere di incontrarsi senza convocare i rappresentanti della Commissione.

Le agenzie, nonostante siano concepite come organi esterni alla Commissione, non sono indipendenti ma sono parzialmente influenzate dalla stessa; ciò vale anche per quelle agenzie che sono qualificate espressamente come indipendenti dai regolamenti istitutivi ma in realtà la loro è solo un'indipendenza scientifica.

Allo stesso tempo, le agenzie non sono indipendenti nemmeno rispetto a soggetti privati perché, anche se l'organizzazione interna delle agenzie è espressamente qualificata come indipendente, spesso dà voce al settore privato: infatti i regolamenti istitutivi includono organi composti anche da rappresentanti del settore privato.

Per esempio, il Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia dell'Unione Europea per le ferrovie (ERA) è composto non solo da un rappresentante per ogni Stato membro e quattro rappresentanti della Commissione, ma anche da sei membri senza diritto di voto che rappresentano a livello europeo gruppi attinenti all'industria ferroviaria, ai sindacati ecc.; questa soluzione è considerata uno strumento di *governance* inclusiva e una forma più efficace di collaborazione pubblico-privata.

Tuttavia, una stabile istituzionalizzazione dei rappresentanti del settore privato potrebbe non portare a un più efficace processo decisionale e ci sono rischi per un accesso disuguale dei differenti gruppi.

Allo stesso tempo è importante citare anche la dimensione globale che caratterizza le agenzie, un esempio è dato dal Sistema comune di informazioni ambientali coordinato dall'Agenzia europea dell'ambiente (EEA).

Secondo il regolamento istitutivo, adottato nel 1990, l'Agenzia può attivamente cooperare con altri organi internazionali, infatti la stessa ha partecipato ad una serie di iniziative come l'elaborazione di un programma di indicatori comuni per la misurazione e per la valutazione della riduzione della biodiversità con il Consiglio d'Europa e con il programma delle Nazioni Unite sull'ambiente.

Con il tempo, le relazioni internazionali, esterne all'Unione, sono diventate una costante dell'azione delle agenzie. Un altro esempio di collaborazione riguarda il collegamento tra l'Agenzia europea per la difesa (EDA) e gli uffici della NATO. Le relazioni tra le agenzie dell'Unione e i *global regulatory regimes* hanno un carattere orizzontale, ovvero queste relazioni permettono a tali organi di costituire un sistema e di rafforzarlo reciprocamente; per esempio, la cooperazione tra l'Agenzia dell'Unione Europea per i diritti fondamentali (FRA) e il Consiglio d'Europa ha lo scopo di “evitare duplicazioni⁴³” e “di garantire complementarità e di attribuire un valore aggiunto⁴⁴”. La cooperazione pertanto è spesso lasciata alla libera iniziativa ed alcune volte è costituita a seguito dell'istituzione di regolamenti e di specifici accordi tra l'agenzia stessa, la Commissione o il Consiglio; un esempio è il sistema di collaborazione tra l'Agenzia dell'Unione per i diritti fondamentali e il Consiglio d'Europa che interagiscono tramite un accordo di cooperazione bilaterale che è stato concluso dal Consiglio, su proposta della Commissione e che stabilisce la nomina da parte del Consiglio d'Europa di un soggetto indipendente all'interno del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia.

Questo tipo di cooperazione può tuttavia sollevare alcune perplessità, in quanto la collaborazione con questi organi internazionali potrebbe essere un

⁴³ Art.9 del Regolamento del Consiglio n.168/2007.

⁴⁴ Ibidem.

modo per rafforzare i poteri delle agenzie a svantaggio delle autorità nazionali e della Commissione; non è un caso, dunque, che alcuni regolamenti istitutivi stabiliscono che le stesse autorità nazionali possano sviluppare una cooperazione internazionale per realizzare i loro obiettivi.

È importante richiamare i controlli che vengono svolti sulle agenzie attraverso quattro strumenti. Il primo, è un controllo interistituzionale, che riguarda la posizione delle agenzie europee entro il contesto dell'architettura istituzionale europea; il secondo è il controllo giudiziario; il terzo attiene a una serie di diritti di partecipazione pubblica e privata nel processo decisionale (oppure obblighi procedurali attraverso i quali le agenzie sono soggette per esempio ad un obbligo di motivazione); il quarto invece è un controllo istituzionale entro il *network* transnazionale coordinato dalle agenzie.

Le agenzie europee che hanno poteri attinenti al processo decisionale amministrativo⁴⁵ sono soggette ad un tipo di controllo che si basa fortemente sul controllo giurisdizionale e sullo stato di diritto; certamente, le agenzie europee che detengono questa funzione hanno una elevata autonomia funzionale dalla Commissione e da altre istituzioni politiche, allo stesso tempo però autonomia funzionale non significa che queste agenzie non vengano sottoposte a nessun obbligo imposto dalle istituzioni politiche. Infatti, le stesse sono assoggettate a una serie di doveri nei confronti della Commissione, per esempio i regolamenti istitutivi richiedono alle agenzie di inviare *reports* annuali al Parlamento europeo, al Consiglio e alla Commissione.

La situazione è differente per le agenzie che esercitano una funzione di assistenza tecnica o consultiva dinanzi alle istituzioni europee e nazionali, come Frontex, infatti queste sono soggette ad un controllo legato più sulle relazioni istituzionali all'interno del *network* e dinanzi alle istituzioni politiche dell'Unione che sul controllo giudiziario.

Le prime agenzie europee sono state costituite attorno alla metà degli anni Settanta ed il loro numero è cresciuta rapidamente a partire dagli anni Novanta; la creazione di un'agenzia comunitaria è soggetta ad una specifica azione legislativa da parte del Parlamento Europeo, su iniziativa della

⁴⁵ Questo è il caso, per esempio, dell'Agencia europea per le sostanze chimiche (ECHA).

Commissione, e il Consiglio emette il regolamento dell'agenzia; formalmente, ogni agenzia è parte dell'Unione Europea e risponde alle leggi del paese in cui è collocata. A causa di una restrittiva interpretazione dell'Articolo 4 del Trattato di Roma, per lungo tempo è valsa una formale proibizione all'istituzione, senza revisione del Trattato, di organi addizionali all'interno dell'assetto istituzionale dell'Unione; dopo la dottrina Meroni, che fece seguito ad una sentenza della Corte Europea di Giustizia, la rigidità di tale interpretazione venne ridotta, persistendo la sola limitazione che la Commissione potesse disporre solo dei poteri che le erano stati attribuiti dai Trattati. La principale conseguenza di ciò è stata la mancata attribuzione alle agenzie europee di poteri discrezionali, questi sono stati attribuiti ad alcune agenzie solo in occasioni eccezionali, per esempio, nel caso della concessione dei brevetti o della registrazione delle nuove varietà di vegetali.

Dal punto di vista organizzativo, tutte le agenzie hanno un direttore e un organo di supervisione; il direttore rappresenta legalmente l'agenzia e, come responsabile principale, controlla la preparazione ed implementazione delle decisioni e dei programmi adottati dall'organo di supervisione, il direttore inoltre viene nominato generalmente dall'organo di supervisione e risponde ad esso.

La principale differenza organizzativa tra le agenzie europee è dovuta alla presenza di altri componenti nell'organo di supervisione, i quali possono essere i rappresentanti di gruppi di interesse, di ordini professionali e di consumatori; per quanto riguarda invece la disponibilità finanziaria delle agenzie, la Commissione ne è formalmente responsabile: il *budget* delle agenzie è parte del *budget* generale della Commissione.

La Commissione, pur delegando alle agenzie una serie di funzioni cruciali, deve poter disporre di un appropriato sistema di controlli per monitorarne l'attività; nel rapporto tra la Commissione e le agenzie, gli elementi informali sono estremamente importanti e paragonabili, in termini di rilevanza, a quelli formali, come gli obblighi informativi o la proceduralizzazione del rapporto; inoltre esse sono soggette a meccanismi di coordinamento che fanno capo al Parlamento, al Consiglio e alla Commissione che svolgono il ruolo primario di controllarne le attività, pertanto la relazione tra il livello politico

(Parlamento e Consiglio), il livello di decisione politica (Commissione) ed il livello operativo (agenzia) è accuratamente regolato.

Diverse altre misure limitano l'autonomia operativa e strategica delle agenzie; per esempio, la rilevante dipendenza finanziaria dalla Commissione, la limitata possibilità di svolgere funzioni significative nel processo di decisione sulla definizione delle politiche, la composizione degli organi di supervisione ed a ciò si aggiunge il controllo finanziario esterno e il controllo giudiziale sugli atti. La Commissione inoltre può fornire alle agenzie un'opinione sui “*working programmes*”⁴⁶, può nominare uno o più rappresentanti negli organi delle agenzie e può condurre valutazioni.

Nell'ambito dell'ordinamento europeo, peraltro, manca una chiara definizione delle agenzie e una precisa distinzione per tipi e categorie. In via generale, un'agenzia è un organismo decentrato dell'Unione, distinto dalle istituzioni disciplinate dai Trattati. Ogni agenzia⁴⁷ è istituita con un atto di diritto derivato e dotato di personalità giuridica. Di norma, le agenzie svolgono compiti specifici di natura tecnica o scientifica, oppure di coordinamento e più raramente di gestione.

La loro nascita, dunque, risponde alla necessità di sviluppare *know-how* scientifico o tecnico in determinati settori oppure di riunire diversi gruppi di interesse per facilitare il dialogo a livello europeo ed internazionale. Tradizionalmente esse svolgono funzioni prevalentemente consultive in favore della Commissione o di informazione generale a beneficio di tutti i cittadini europei e del pubblico.

⁴⁶ Un esempio del ruolo della Commissione può essere rinvenuto parlando della Agenzia europea per la sicurezza marittima (EMSA); ogni anno il Consiglio di amministrazione dell'Agenzia adotta il programma di lavoro tenendo conto dell'opinione della Commissione, se entro quindici giorni dall'adozione del programma di lavoro, la Commissione ha espresso parere contrario, il Consiglio di Amministrazione deve riesaminare il programma e approvarlo, con le modifiche suggerite dalla Commissione, in seconda lettura con 2/3 della maggioranza, includendo anche i rappresentanti della Commissione o all'unanimità dei rappresentanti degli Stati membri.

⁴⁷ Attualmente le agenzie dell'Unione Europea sono circa 40 e sono suddivise in 4 gruppi: agenzie decentrate, agenzie esecutive, agenzie EURATOM ed Istituto europeo di innovazione e tecnologia (EIT), tra cui: l'Agenzia europea dell'ambiente (EEA), l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA), l'Agenzia dell'Unione Europea per le ferrovie (ERA), L'Agenzia europea per la sicurezza aerea (EASA) ecc.

Per alcune di esse si usa espressamente la qualifica di “esecutive⁴⁸” a segnalare la strumentalità per l’esercizio delle prerogative della Commissione. Più di recente, le agenzie sono chiamate a svolgere compiti di coordinamento e di supervisione in materia di regolazione e vigilanza dei mercati in posizione di maggiore autonomia e indipendenza, non solo dai soggetti regolati, ma anche dagli Stati membri e dalle istituzioni europee.

Attualmente si contano più di quaranta agenzie, operanti nell’ambito degli spazi di libertà, giustizia, difesa e sicurezza, della supervisione finanziaria, del supporto al sistema imprenditoriale e all’innovazione, del benessere dei cittadini e dei consumatori. Tra le varie agenzie oggi esistenti assumono particolare importanza quelle preposte alla cooperazione e al coordinamento in materia di regolamentazione dei servizi a rete, come l’Agenzia per la cooperazione fra i regolatori nazionali dell’energia (ACER), l’Ufficio dell’Organismo dei regolatori europei delle comunicazioni elettroniche (BEREC), l’Agenzia dell’Unione Europea per le ferrovie (ERA) e le autorità di vigilanza nei mercati finanziari. Queste ultime sono state istituite nel 2010 in risposta alla crisi finanziaria e articolate nell’Autorità bancaria europea (ABE), nell’Autorità europea delle assicurazioni e delle pensioni aziendali e professionali (EIOPA) e nell’Autorità europea degli strumenti finanziari e dei mercati (ESMA) e vengono dotate non solo di compiti consultivi o istruttori ma anche di poteri prescrittivi. Le funzioni di tutela della concorrenza, a livello nazionale svolte da autorità indipendenti, sono invece esercitate direttamente dalla Commissione europea; la Banca Centrale Europea, infine è un’autorità indipendente direttamente istituita e regolata dal Trattato sul funzionamento dell’Unione Europea.

Le agenzie europee detengono solo raramente funzioni di regolamentazione, in quanto le istituzioni europee mostrano riluttanza nell’attribuire poteri di

⁴⁸ Sono organizzazioni istituite per svolgere determinati compiti relativi alla gestione di uno o più programmi comunitari. Queste agenzie hanno una durata determinata e devono essere ubicate nella sede della Commissione europea (Bruxelles o Lussemburgo). Formalmente sono considerate Direzioni Generali della Commissione, tra cui: l’Agenzia esecutiva del Consiglio europeo della ricerca (CER) con sede a Bruxelles, l’Agenzia esecutiva per la ricerca (REA) con sede a Bruxelles, l’Agenzia esecutiva per l’istruzione, gli audiovisivi e la cultura (EACEA).

regolamentazione e le agenzie stesse mostrano una certa timidezza nel “combattere” per acquisire i poteri di regolamentazione.

Le agenzie possono essere suddivise, in base al loro coinvolgimento nell’esercizio dei poteri di regolamentazione, in tre gruppi: le agenzie che esercitano poteri di regolamentazione, quelle che forniscono assistenza tecnica o consultiva alle istituzioni nazionali ed europee e quelle che coordinano un sistema comune responsabile per la produzione di informazioni con un elevato livello qualitativo in certi settori specifici dell’azione comunitaria.

Le agenzie dotate di poteri di regolamentazione sono quelle che fanno parte della prima generazione di agenzie e quelle di più recente istituzione, per esempio l’Ufficio comunitario delle varietà vegetali e l’Agenzia europea per le sostanze chimiche, che accerta l’eshaustività delle registrazioni inviate dai produttori e importatori e le respinge quando mancano degli elementi richiesti sebbene detenga poteri consultivi nelle procedure riguardanti l’autorizzazione al commercio mentre la decisione finale è lasciata alla Commissione. La maggior parte di queste agenzie agisce tramite la cd. *soft law* ovvero tramite la redazione di informazioni e di comunicazioni di portata generale, inoltre l’ECHA offre una guida scientifica e tecnica per l’applicazione e per l’operatività del regolamento istitutivo.

Sebbene le linee guida e le raccomandazioni non siano legalmente vincolanti, tuttavia le autorità competenti nazionali osservano le linee guida e le raccomandazioni e infatti nel caso di mancata conformità alle stesse sono tenute a motivare questo discostamento. Solo alcune di queste agenzie, invece hanno la possibilità di partecipare alle procedure che portano all’adozione di regole di attuazione vincolanti, per esempio l’ECHA invia le sue raccomandazioni alla Commissione durante la procedura di inclusione di sostanze nell’allegato del regolamento istitutivo riguardante le sostanze soggette ad autorizzazione⁴⁹.

Il caso più rilevante riguarda l’Agenzia spaziale europea (ESA) poiché ha il compito di sviluppare progetti di norme tecniche di regolamentazione, non implicando né decisioni strategiche né scelte politiche, e infine invia i progetti alla Commissione, che può approvarli come atti delegati, rigettarli o

⁴⁹ Art.58, Reg. 1907/2006.

approvarli in parte o con eventuali modifiche dopo essersi accordato con l'Agenzia.

Un secondo gruppo è formato da agenzie che non sono provviste di poteri decisionali amministrativi ma sono chiamate a coordinare il *network* transnazionale fornendo assistenza tecnica o consultiva alle istituzioni nazionali ed europee⁵⁰; queste agenzie partecipano inoltre alle procedure che portano all'adozione di norme attuative vincolanti, sia assistendo la Commissione sia attraverso l'adozione di regole tecniche, per esempio l'EMSA è chiamata ad assistere la Commissione, ove opportuno, nei lavori preparatori per aggiornare e sviluppare la legislazione europea nei campi della sicurezza marittima e nella prevenzione dell'inquinamento causato dalle navi (in particolare in conformità allo sviluppo anche di una legislazione internazionale).

Alcune agenzie invece, sebbene siano chiamate a contribuire all'adozione di norme attuative vincolanti fornendo assistenza tecnica o consultiva alle istituzioni nazionali ed europee, possono essere coinvolte nel processo di regolamentazione direttamente mediante la *soft law*; un esempio rilevante è l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), in quanto nonostante nel regolamento istitutivo non le siano stati attribuiti poteri di regolamentazione, emette una serie di indicazioni tecniche, scientifiche e procedurali riguardanti l'attuazione della legislazione farmaceutica europea; a seconda del contenuto, le linee guida vengono pubblicate nei volumi che riguardano la disciplina relativa ai prodotti farmaceutici o nel sito internet dell'EMA. La funzione generale delle linee guida è quella di fornire assistenza ai richiedenti o ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, alle autorità competenti e alle parti interessate sul modo migliore per soddisfare un'obbligazione stabilita nella legislazione farmaceutica comunitaria; queste linee guida possono essere considerate misure di *soft law*, pertanto possono essere ritenute provvedimenti non vincolanti che nella sostanza invero influenzano e condizionano i comportamenti dei soggetti; questa ambiguità è stata confermata da una spiegazione fornita dalla stessa Agenzia attinente alle

⁵⁰ Le agenzie che svolgono queste funzioni di assistenza sono: L'Agenzia europea per i medicinali (EMA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), l'Agenzia europea per la sicurezza marittima (EMSA) ecc.

linee guida, infatti secondo la stessa, le linee guida appartengono alla categoria di *soft law* ma possono essere considerate quasi vincolanti e questo effetto si manifesta quando le linee guida specificano come soddisfare un'obbligazione legale⁵¹.

Dunque, le linee guida possono essere considerate parte del sistema di armonizzazione europeo e se sono seguite dai soggetti interessati come i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio agevolano l'approvazione e il controllo dei prodotti medicinali nell'Unione Europea, se invece vengono adottate soluzioni alternative, devono essere adeguatamente giustificate.

Il terzo e ultimo gruppo comprende le agenzie⁵² che coordinano il sistema comune responsabile per la produzione e per la divulgazione di informazioni di elevata qualità in specifici settori come le informazioni sulla tutela dell'ambiente, sulla tutela delle condizioni di lavoro e sull'abuso di sostanze stupefacenti; si tratta di informazioni destinate all'utilizzo da parte delle istituzioni nazionali ed europee nell'esercizio dei loro poteri di regolamentazione. Anche se questo terzo gruppo di agenzie detiene competenze che sono meno significative rispetto ad altre agenzie comunitarie, la rilevanza della produzione e della diffusione di tali informazioni non deve essere sottovalutata in quanto rivestono un ruolo decisivo nell'implementazione delle politiche europee. Malgrado ciò, queste agenzie non detengono formalmente poteri di regolamentazione, né esercitano *de facto* questa competenza attraverso l'emanazione di norme di *soft law*.

È opportuno far notare che, sebbene l'informazione sia rilasciata attraverso una tecnica di regolamentazione, essa non deve essere considerata come un esempio genuino di tale regolamentazione, in quanto ha solo il potere di influenzare e orientare le condotte di specifici soggetti. Un esempio può essere il caso del *EU Air Safety List*: esso è un documento che elenca una serie di compagnie aeree extracomunitarie che non soddisfano i pertinenti requisiti in materia di sicurezza e i vettori aerei che figurano nell'elenco sono

⁵¹ *Procedure for European Union Guidelines and Related Documents within the Pharmaceutical Legislative Framework*, 18 marzo 2009, un esempio è dato dall'articolo 106 della Direttiva n.83 del 2001 attinente alla farmacovigilanza.

⁵² Le agenzie che esercitano questa funzione sono: L'Agenzia europea dell'ambiente (EEA), l'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (EMCDDA), l'Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro (EU-OSHA) ecc.

oggetto di un divieto operativo su tutto il territorio della Comunità: ciò incentiva le compagnie ivi elencate a soddisfare i requisiti di sicurezza previsti dalla legislazione comunitaria.

L'unica Agenzia appartenente a questa categoria che partecipa attivamente al processo di regolamentazione è l'Agenzia dell'Unione Europea per i diritti fondamentali (FRA); infatti secondo il regolamento istitutivo, la stessa è tenuta a formulare e a pubblicare, su sua iniziativa o su richiesta del Parlamento Europeo, del Consiglio o della Commissione⁵³, pareri riguardanti specifiche tematiche per le istituzioni dell'Unione e per l'implementazione della legislazione comunitaria. In questi casi l'Agenzia partecipa, grazie alla sua esperienza e alle sue conoscenze, alle procedure che portano all'adozione di regolamenti vincolanti; ciò nonostante, le conclusioni e le opinioni a cui perviene non possono riguardare la legittimità degli atti né può mettere in discussione la violazione da parte di uno Stato membro di un obbligo che deriva dai Trattati.

In generale, non tutte le agenzie dell'Unione sono provviste o esercitano *de facto* poteri di regolamentazione, infatti le attività di regolamentazione sono esercitate da quelle agenzie dotate di poteri di regolamentazione amministrativa e da quelle che forniscono assistenza tecnica o consultiva alle istituzioni nazionali e europee, il terzo gruppo di agenzie definite "*information agencies*"⁵⁴ invece non sembra svolgere questa funzione; inoltre possono essere identificati due "famiglie" di agenzie con poteri di regolamentazione: quelle che possono essere chiamate a partecipare, come attori tecnici, in quelle procedure che portano all'adozione di regolamenti vincolanti e quelle che possono adottare direttamente regole tecniche, di solito ricorrendo a strumenti di *soft law*, come guide o comunicazioni destinate ai soggetti regolati e alle amministrazioni che partecipano al *network* settoriale di coordinamento.

Le agenzie sopra citate, per adottare queste misure, sono soggette a una serie di regole e pratiche procedurali omogenee, questa disciplina procedurale spesso si limita a norme generiche, che si basano espressamente sul principio

⁵³ Articolo numero 4 del Regolamento n.168/2007.

⁵⁴ Edoardo Chiti, *European Agencies' Rulemaking: Powers, Procedures and Assessment*, << *European Law Journal* >>,19 (2013), n.1, p.109.

di trasparenza e di partecipazione, realizzato attraverso il meccanismo delle consultazioni. Inoltre, mentre queste regole procedurali sono consolidate nei casi in cui l'agenzia partecipa alla adozione di regole di implementazione vincolanti, ciò non vale per l'adozione di misure che riguardano la *soft law*, allo stesso tempo però l'attuale regime procedurale presenta una ingiustificata asimmetria tra il procedimento imposto per l'adozione di regole di implementazione vincolanti e l'assenza di formalismo per le procedure che riguardano l'adozione di misure che rientrano nella *soft law*.

La base giuridica per l'istituzione delle agenzie europee si rinviene principalmente nelle disposizioni settoriali dei Trattati; in altri casi la base giuridica risiede nella clausola generale sui poteri impliciti, contenuta nell'articolo 352.1 del Tfu che stabilisce che << *Se un'azione dell'Unione appare necessaria, nel quadro delle politiche definite dai trattati, per realizzare uno degli obiettivi di cui ai trattati senza che questi ultimi abbiano previsto i poteri di azione richiesti a tal fine, il Consiglio, deliberando all'unanimità su proposta della Commissione e previa approvazione del Parlamento europeo, adotta le disposizioni appropriate. Allorché adotta le disposizioni in questione secondo una procedura legislativa speciale, il Consiglio delibera altresì all'unanimità su proposta della Commissione e previa approvazione del Parlamento europeo*>>.

Per quanto riguarda l'istituzione delle agenzie competenti in materia di regolamentazione e di controllo dei mercati, la base giuridica è costituita dall'articolo 114.1 del Tfu, secondo cui << *Salvo che i trattati non dispongano diversamente, si applicano le disposizioni seguenti per la realizzazione degli obiettivi dell'articolo 26. Il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale, adottano le misure relative al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri che hanno per oggetto l'instaurazione ed il funzionamento del mercato interno*>>; tra queste misure può infatti astrattamente rientrare anche la costituzione di agenzie europee.

Tuttavia, nessuna disposizione specifica dei Trattati definisce lo *status* e le funzioni svolte dalle agenzie, nonostante la loro esistenza sia riconosciuta in

diverse disposizioni che parlano indistintamente di una << *istituzione, organo, ufficio o agenzia dell'Unione*>>.

Ciò che resta molto incerto è in che misura e a quali condizioni gli atti legislativi dell'Unione possono conferire alle agenzie poteri di regolamentazione discrezionale che comportano l'adozione anche di atti di applicazione generale e di singole decisioni vincolanti per le autorità nazionali e per i soggetti privati; i termini della questione, però sono fissati dalla giurisprudenza.

Per questa discussione è importante ricordare la dottrina della “non delegabilità” sviluppata dalla Corte di Giustizia come principio di equilibrio istituzionale che favorisce il bilanciamento tra poteri pubblici europei nell'ambito del sistema europeo secondo cui gli organi costituzionali non possono delegare poteri costituzionalmente garantiti ad altri soggetti, abdicando quindi alla loro funzione pubblica; in assenza di un principio di separazione dei poteri, come esiste invece nei singoli Stati membri, questa impostazione ha consentito di preservare i poteri che le singole istituzioni europee detengono sulla base del principio di attribuzione dei poteri stabilito nei Trattati.

Il principio di “non delegabilità” riguarda quindi tutte le istituzioni europee ed assicura che nessuna di esse possa interferire nell'esercizio dei poteri da parte delle altre istituzioni; questo però non significa che non è possibile delegare alcun potere, ma piuttosto che esistono precisi limiti alla capacità di delegarli.

In particolare, per i poteri delle agenzie europee la posizione dei giudici europei affonda le sue radici nella sentenza del 1958, nel caso *Meroni c. Alta Autorità della Comunità Europea del Carbone e dell'Acciaio* (C-9/56); il caso riguarda la Comunità europea del carbone e dell'acciaio, una delle ex Comunità economiche europee.

In quella circostanza l'Alta Autorità, l'equivalente dell'attuale Commissione europea, aveva delegato a due agenzie di diritto belga (le cd. Agenzie di Bruxelles) la gestione del sistema di perequazione dei prezzi dei metalli ferrosi all'interno della Comunità, con conseguente “fuoriuscita dei poteri” rispetto alle responsabilità dell'Alta Autorità nell'ambito del Trattato della CEECA; in tale sentenza infatti, la Corte censura il fatto che l'Alta Autorità,

pur avendo conferito al suo rappresentante permanente presso gli organismi di Bruxelles la facoltà di subordinare qualsiasi loro decisione alla sua approvazione, non ha mantenuto in capo a sé poteri sufficienti ad assicurare che la delega conferita sia esercitata entro limiti circoscritti, dato che l'Alta Autorità si è limitata ad assumere i dati forniti dagli organismi di Bruxelles << senza nulla poter aggiungere di suo⁵⁵>>. Stando così le cose, la delega di poteri assegnata agli organismi di Bruxelles consente loro << una libertà d'apprezzamento tale da concretarsi in un vero potere discrezionale e non può quindi ritenersi compatibile con quanto il Trattato prescrive⁵⁶>>; da allora il richiamo alla dottrina Meroni impedisce l'istituzione di agenzie europee dotate di poteri di regolazione discrezionale.

La conclusione della Corte di Giustizia fu quindi che la delega fosse legittima soltanto a determinate condizioni, che escludessero un'attribuzione non democratica di poteri normativi a soggetti privi di legittimazione democratica e di un solido fondamento giuridico nei Trattati; in particolare, il caso qui esaminato ha sanzionato l'attribuzione alle Agenzie di Bruxelles di poteri discrezionali talmente ampi da comportare l'abdicazione sostanziale dei compiti delle autorità investite dai Trattati.

In seguito con la sentenza del 1981, nel caso *Giuseppe Romano v. Institut national d'assurance maladie-invalidité* (C-98/1980), la Corte dichiara che << sebbene una decisione della Commissione amministrativa delle Comunità europee per la sicurezza sociale dei lavoratori migranti possa fornire un aiuto alle istituzioni di sicurezza sociale responsabili dell'applicazione del diritto comunitario in questo campo, non è di tale natura da richiedere a tali istituzioni di utilizzare determinati metodi o di adottare determinate interpretazioni quando si tratta di applicare il diritto comunitario⁵⁷>>. La Corte pertanto ha escluso la possibilità che un organo amministrativo non riconosciuto nell'allora Trattato che istituisce la Comunità europea (CEE) potesse emettere atti aventi carattere normativo e potesse adottare, quindi, soltanto raccomandazioni non vincolanti.

⁵⁵ Giulio Napolitano, "Introduzione al diritto amministrativo comparato", Bologna: il Mulino, 2020 pag.192.

⁵⁶ Ibidem.

⁵⁷ Ibidem.

Sulla base di questa giurisprudenza, le agenzie europee non hanno sostanzialmente potuto svolgere attività di regolazione amministrativa, come avviene invece per le autorità e le amministrazioni nazionali, ma soltanto attività esecutive, di attuazione di compiti puntualmente circoscritti e di raccomandazioni giuridicamente non vincolanti, ciò significa che a tutela dell'assetto costituzionale dei Trattati e della controllabilità delle funzioni dei pubblici poteri, le agenzie europee in quanto amministrazioni non istituite e non regolamentate nei Trattati non possono essere titolari di poteri di regolazione.

Tuttavia, questo principio cardine non ha arrestato la loro partecipazione alla regolamentazione di settori particolarmente tecnici.

Inoltre la crescita delle funzioni amministrative ad alto grado di specializzazione e complessità tecnica nell'Unione Europea ha comportato un maggiore coinvolgimento delle agenzie europee nell'attuazione delle funzioni tecnico-amministrative, anche a carattere normativo; questo ha fatto sì che i poteri delle agenzie e le loro raccomandazioni in qualche modo siano diventate ineludibili da parte delle autorità competenti; si pensi ad esempio al parere sull'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci che l'Agenzia europea del farmaco (EMA) dà alla Commissione europea; sebbene quest'ultima sia l'autorità investita della decisione finale, difficilmente si discosterà dal parere tecnico-scientifico dell'EMA. Lo stesso accade laddove le agenzie europee adottino *best practices*, linee guida e orientamenti che pur essendo atti cosiddetti di *soft law*, cioè non giuridicamente vincolanti, condizionano l'attività delle autorità competenti. L'erosione della dottrina Meroni sta nel fatto che, sebbene formalmente i poteri normativi spettino comunque alle autorità competenti nazionali o alle istituzioni europee, di fatto il suggerimento che viene dagli atti non vincolanti delle agenzie europee è particolarmente incisivo e difficilmente eludibile, pertanto, in sostanza le agenzie sono diventate attori che contribuiscono alla regolamentazione del mercato interno.

A fondamento di ciò segue anche un cambiamento della giurisprudenza, chiamata a pronunciarsi sulla legittimità della norma che conferisce all'Autorità europea degli strumenti finanziari e dei mercati (ESMA) il potere

di limitare o vietare lo *short-selling*⁵⁸, infatti, la Corte circoscrive la portata di quei precedenti e traccia i nuovi confini entro i quali la *delegation*, alle agenzie, basata sull'art.114 del Tfu, può considerarsi compatibile con il principio dell'equilibrio istituzionale all'interno dell'Unione⁵⁹.

In particolare, con riferimento alla dottrina Meroni, la Corte osserva, in primo luogo, che in quel caso, gli organismi delegati erano << *entities governed by private law*>>, mentre l'ESMA è un organismo dell'Unione, creato da un atto legislativo della stessa. In secondo luogo, la Corte afferma che i poteri attribuiti all'ESMA non sono discrezionali, perché circoscritti da una serie di condizioni; infatti da un lato, su un piano sostanziale, l'ESMA è tenuta a verificare l'esistenza di una minaccia all'ordinato funzionamento dei mercati finanziari o alla stabilità sistemica; dall'altro, sul piano procedurale, grava sull'ESMA l'obbligo di consultare previamente le autorità nazionali competenti, di motivare il provvedimento adottato e di riesaminare la sua persistente attualità a intervalli periodici; infine è sempre ammesso il sindacato giurisdizionale alla luce dei requisiti sostanziali e procedurali appena indicati.

Quanto al precedente affermato nel caso Romano, da un lato la Corte evita qualsiasi identificazione tra le misure di applicazione generale che l'ESMA può adottare e gli atti aventi forza di legge che le commissioni amministrative del caso Romano invece non erano autorizzate a deliberare, dall'altra parte, dall'astratto riferimento all'eccezione di inapplicabilità degli atti generali, ivi inclusi quelli adottati da un'agenzia contenuta nei Trattati (art.263, co.1 e 277 Tfu), la Corte ricava la legittimità del conferimento di poteri prescrittivi o interpretativi aventi effetti vincolanti nei confronti dei terzi. La sentenza della Corte di Giustizia nel caso ESMA è importante perché per la prima volta fornisce un chiaro avallo alla delega di poteri regolatori alle agenzie europee che, pur non coinvolgendo l'esercizio dei poteri discrezionali, postula un margine tecnico-valutativo molto ampio.

⁵⁸ Lo *short selling* è un'operazione finanziaria che consiste nella vendita di titoli non direttamente posseduti dal venditore, ma presi in prestito dietro il versamento di un corrispettivo, con l'intento di ottenere un profitto a seguito di un movimento ribassista in una borsa valori.

⁵⁹ Corte di Giustizia dell'Unione Europea, 22 gennaio 2014, C270/12, *United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland*.

Lo sviluppo del sistema delle agenzie europee, in conclusione, solleva problemi⁶⁰ in termini di latitudine della delega, a cui si aggiunge il problema della salvaguardia dell'equilibrio istituzionale in un ordinamento giuridico sovranazionale basato sull'attribuzione delle competenze dagli Stati membri all'Unione. Emerge, in altri termini, un problema di doppia delega: da un lato quella degli Stati all'Unione; dall'altro quella degli ordinamenti rappresentativi ad agenzie tecniche. Per quanto le norme regolatrici delle singole agenzie prevedano meccanismi partecipativi e di trasparenza, istituiscono procedure di riesame delle decisioni e impongono obblighi di relazione di fronte al Parlamento; le preoccupazioni in termini di *accountability* risultino aggravate dai problemi di *deficit* democratico che infliggono l'intera architettura costituzionale dell'Unione. Le agenzie non sono considerate organizzazioni residuali svolgenti compiti meramente esecutivi, ma rappresentano uno dei principali agenti di cambiamento del sistema europeo: la numerose di diverse agenzie regolatorie negli ultimi anni è accompagnata ad un aumento dell'autonomia funzionale ed organizzativa delle stesse nei confronti della Commissione; esse infatti rappresentano il prodotto del processo di "europeizzazione" delle funzioni amministrative, ora gestite attraverso una rete di relazioni che poggia sul supporto operativo di istituzioni nazionali e sub-nazionali, nelle quali le agenzie europee svolgono il ruolo di "organizzazione-nodo"⁶¹ della rete.

⁶⁰ Giulio Napolitano, "Introduzione al diritto amministrativo comparato" Bologna: il Mulino, 2020 pag.194.

⁶¹Dario Barbieri, Agenzie Europee: un esempio di evoluzione (istituzionale) amministrativa? << Rivista Italiana di Politiche Pubbliche>>, fascicolo n.3, dicembre 2007, p.98.

⁶¹ Direttiva del Consiglio europeo 65/65/CEE.

2.2 Dalla direttiva del Consiglio europeo 65/65 CEE alla creazione di un mercato interno per i prodotti medicinali

Un cambiamento istituzionale molto spesso è preceduto da una crisi, infatti durante una crisi è evidente che certe istituzioni non sono più adeguate per soddisfare determinate necessità; per molto tempo le istituzioni comunitarie si sono poste come obiettivo di lunga durata la creazione di un mercato comunitario per i prodotti medicinali e per molto tempo il commercio di questi prodotti, all'interno della Comunità europea, ha rappresentato terreno fertile per i contenziosi dinanzi alla Corte di giustizia dell'Unione Europea attinenti all'interpretazione dei Trattati sulla libera circolazione dei beni. La maggior parte di queste controversie ha riguardato la lettura dell'articolo 30 TCE sul divieto di imporre restrizioni quantitative alle importazioni. Purtroppo la necessità di un intervento legislativo da parte delle istituzioni comunitarie è diventata significativa solamente dopo la tragedia della talidomide che non solo ha sollecitato gli Stati membri a incrementare i controlli attraverso (in alcuni casi) la costituzione di agenzie ma allo stesso tempo ha dato una scossa anche alle istituzioni comunitarie che hanno iniziato a introdurre una disciplina in ambito farmaceutico più rigida, per proteggere la salute pubblica e per rendere più competitiva l'industria farmaceutica europea. Questo processo di armonizzazione delle leggi nazionali relative all'immissione in commercio e alla sicurezza del prodotto inizia nel 1965 quando il Consiglio europeo approva la prima direttiva per *<il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali⁶²>*, lo scopo della direttiva è quello di avviare un processo graduale volto al riavvicinamento delle disposizioni nazionali attinenti alla valutazione sulla sicurezza del prodotto e deve creare le condizioni necessarie ad un riconoscimento reciproco delle autorizzazioni dei farmaci in tutta la Comunità.

Nel preambolo della direttiva il Consiglio ribadisce l'importanza della regolamentazione dei prodotti medicinali in ambito comunitario data la disparità tra le disposizioni nazionali in materia di medicinali che può determinare l'effetto di ostacolare gli scambi all'interno della Comunità e

pertanto può incidere sul funzionamento del mercato comune. Il Consiglio, quindi, ha evidenziato la necessità di riavvicinare le disposizioni nazionali che possono in misura maggiore nuocere al funzionamento del mercato comune. La direttiva nell'articolo 1 definisce un medicinale come << 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>>.

La direttiva è molto significativa perché stabilisce che un medicinale può essere venduto all'interno del mercato comunitario solo se è in possesso dell'autorizzazione preventiva rilasciata dall'autorità competente dello Stato membro e per rilasciare l'autorizzazione, il produttore deve dimostrare in base ai risultati delle prove cliniche che il prodotto è sicuro, efficace e di qualità e gli Stati membri sono tenuti a rilasciare l'autorizzazione entro 120 giorni a decorrere dalla data di presentazione della domanda⁶³.

La direttiva inoltre stabilisce i motivi per cui è ammessa la revoca o la sospensione dell'autorizzazione, per esempio, se il prodotto è nocivo durante le normali condizioni d'impiego o manca l'effetto terapeutico⁶⁴. In aggiunta il Capitolo IV è dedicato all'etichettatura dei prodotti medicinali e determina tutte le informazioni che devono essere inserite nella confezione esterna come la composizione qualitativa e quantitativa del principio attivo o le modalità di somministrazione.

Con la prima direttiva che disciplina i prodotti medicinali le istituzioni comunitarie hanno optato per una graduale introduzione di un automatico riconoscimento delle autorizzazioni nazionali all'interno della Comunità europea, questa opzione è riferita ad una scelta "decentrata" per la libera circolazione dei medicinali, infatti, attraverso questa "opzione decentrata" gli Stati membri mantengono la loro sovranità sulle decisioni riguardanti l'immissione in commercio, ma la loro scelta si deve basare su criteri di valutazione comuni agli altri Stati membri; la differente opzione

⁶³ In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato di 90 giorni (articolo 7 della direttiva 65/65).

⁶⁴ Articolo 12 della direttiva.

“centralizzata” invece avrebbe portato all’introduzione di una singola procedura comunitaria di autorizzazione gestita da un’agenzia europea e questa, negli anni ‘60, dai governi nazionali, non era considerata una scelta gradita per motivi politici, finanziari e legali.

Il percorso scelto dalla Commissione non comporta un automatico riconoscimento dell’autorizzazione rilasciata da uno Stato da parte di un altro Stato e questa opinione è stata ribadita anche dalla giurisprudenza della Corte di Giustizia di quel periodo.

È opportuno citare la causa 1047/75 *De Peiper* nella quale la Corte ha ribadito che fin quando la procedura di armonizzazione dei prodotti medicinali non è stata completamente raggiunta. La legislazione nazionale riguardante l’autorizzazione al commercio del prodotto non è contraria all’articolo 30 TCE che stabilisce il divieto, tra gli Stati membri, di imporre restrizioni quantitative alle importazioni, infatti le stesse possono essere permesse, in casi eccezionali, attraverso l’articolo 36 TCE che stabilisce che le limitazioni alle importazioni possono essere consentite per specifici motivi come quelli legati alla tutela della salute pubblica o all’ordine pubblico.

La causa riguarda Adriaan de Peijer, direttore della società Centrafarm B.V., che nel 1973 acquistava da un grossista britannico diverse partite di «Valium», direttamente provenienti dallo stabilimento britannico Hoffman-La Roche e munite dell’originario marchio di fabbrica, al fine di importarle parallelamente nei Paesi Bassi. Questi medicinali, prima di essere immessi sul mercato olandese, venivano, però, impacchettati dalla Centrafarm in involucri recanti il proprio marchio e con l’indicazione «prodotto d’origine». La legislazione sanitaria dei Paesi Bassi, il *Belsuit farmaceutische preparaten*, stabiliva che per importare nei Paesi Bassi prodotti medicinali, indipendentemente dalla loro composizione, era necessario avere l’autorizzazione dell’ispettore principale della sanità. Era altresì necessario esibire i documenti relativi ai medicinali in questione al fine di ottenere l’autorizzazione, recante in calce l’indicazione «visto ed approvato» e corredato dalla firma della persona responsabile della produzione del medicinale; questi obblighi normativi, se trasgrediti, venivano penalmente sanzionati.

Il signor Adriaan de Peijer, direttore della società Centrafarm, veniva quindi penalmente perseguito dal procuratore del circondario di Rotterdam.

A sua difesa il signor Adriaan de Peijer, pur non contestando le accuse imputategli, dichiarava di non aver potuto adempiere agli obblighi della legislazione sanitaria poiché, non avendo acquistato i medicinali da lui importati nei Paesi Bassi dal produttore ma da un grossista britannico, non era stato in grado di reperire i documenti richiesti. Metteva in discussione, poi, la compatibilità del *Belsuit farmaceutische preparaten* con l'articolo 30 TCE (ora articolo 34 TFUE), in quanto riteneva la legislazione in questione una misura d'effetto equivalente ad una restrizione quantitativa all'importazione e non giustificabile da motivi di tutela della salute e della vita delle persone, di cui all'articolo 36 TCE (ora articolo 36 TFUE).

Il tribunale distrettuale deferiva, pertanto, la questione interpretativa alla Corte di Giustizia.

La Corte di Giustizia ha dichiarato che l'interpretazione degli articoli 30 e 36 del TCE impone l'introduzione di procedure meno onerose per l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'interpretazione di questi due articoli non può comportare un'automatica accettazione dell'autorizzazione del prodotto commercializzato in un altro Stato della Comunità.

La Corte, poi, ribadisce la possibilità da parte di uno Stato membro di introdurre delle limitazioni per la protezione della salute pubblica, grazie all'articolo 36 TCE, ma questo articolo non dà agli Stati membri "*carte blanche*⁶⁵" per imporre qualsiasi restrizione.

La Corte ha determinato specifici principi guida per definire lo spazio di azione residuale degli Stati: in primo luogo, in assenza di misure di armonizzazione, le autorità nazionali devono valutare qualsiasi dato scientifico attraverso linee guida non vincolanti stabilite dalla Comunità europea o dalla ricerca internazionale, poi ha ribadito che le procedure amministrative riguardanti i prodotti importati da vendere sul mercato nazionale devono essere accessibili ai commercianti e devono essere implementati in conformità con il dovere di allentare i controlli sul

⁶⁵ Leigh Hancher, *Creating the internal market for pharmaceutical medicines-an jumping Echnach procession*, <<Common Market Law Review >>,28(1991), p. 829.

commercio intra-comunitario; infine bisogna adottare, facendo una valutazione in termini di equivalenza, misure per la protezione della salute che comportano meno limitazioni al commercio.

Dieci anni dopo la direttiva 65/65, è stata approvata la direttiva 75/319 sui prodotti medicinali, essa introduce regole dettagliate per uniformare le sperimentazioni e un sistema di mutuo riconoscimento in base al quale un'autorizzazione rilasciata da uno Stato può essere automaticamente riconosciuta in un altro Stato della comunità; il Consiglio, attraverso questa direttiva, ha voluto precisare i compiti che spettano alle autorità nazionali competenti e ha voluto chiarire che la direttiva rappresenta solo *<<una tappa verso la realizzazione dell'obiettivo della libera circolazione delle specialità medicinali⁶⁶>>* infatti *<<si rilevano necessarie ulteriori misure per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti⁶⁷>>*.

Il Consiglio pertanto reputa essenziale, per favorire la circolazione dei prodotti, determinare le condizioni minime di fabbricazione e di importazione negli altri paesi e essenziale rendere univoca la procedura per il rilascio della autorizzazione. Pertanto, attraverso questa direttiva, il Consiglio istituisce un Comitato per le specialità medicinali (CPMP), istituito all'interno della Commissione, composto da rappresentanti degli Stati membri e della Commissione.

Il Comitato può essere sentito per esprimere un parere inerente all'autorizzazione per l'immissione in commercio del prodotto in caso di contrasto tra gli Stati; l'istituzione del Comitato pertanto è molto importante perché esso riveste un ruolo significativo nel porre le basi per la creazione di un futuro sistema di regolamentazione farmaceutica nel quale un'autorità centrale e le autorità nazionali collaborano tra di loro per la creazione di un *network* per il controllo dei medicinali⁶⁸.

Il Comitato, in aggiunta, è stato istituito per agevolare le imprese nel richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio in Stati che sono contrari. Il Comitato, su richiesta di uno Stato membro, può esaminare la domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio e può emettere

⁶⁶ Direttiva del Consiglio 75/319/CEE.

⁶⁷ Ibidem.

⁶⁸ Sean Milmo, *Collaboration and Innovation in European Medicine Regulation*, <<Pharmaceutical Technology Europe>>, 26(2014),n.3, p.12.

un parere motivato che verte sulle cause per le quali l'autorizzazione è stata rifiutata, sospesa o revocata.

La direttiva inoltre non può essere applicata, in quanto le disposizioni non sono sufficienti, ai vaccini, ai farmaci emoderivati o ai medicinali omeopatici. Grazie a questa direttiva, pertanto, una preliminare procedura a livello europeo permette ai produttori di richiedere che l'autorizzazione rilasciata in uno Stato possa essere riconosciuta in un altro Stato ed in caso di esito negativo, possa rivolgersi al Comitato che fornisce un parere non vincolante. Questa procedura, però, si è dimostrata inadeguata; infatti, uno studio⁶⁹ della Commissione dichiara che essa è stata raramente usata dalle industrie farmaceutiche. Così questa “*multi-state procedure*” è stata modificata dalla Direttiva 83/570 per rendere la stessa più allettante per le imprese, infatti attraverso questa revisione la società farmaceutica fa richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio, supportata da adeguata documentazione, all' autorità nazionale competente che predisporrà una completa analisi dei dati inviati e stilerà un *report* che servirà come guida alle altre autorità nazionali nel caso in cui l'impresa voglia richiedere l'autorizzazione in altri Stati membri. Questi ultimi sono tenuti a considerare l'originaria autorizzazione anche se non ne sono vincolati, in questo modo le autorità nazionali potrebbero essere capaci di rilasciare l'autorizzazione sulla base della prima valutazione e nel caso di eventuale rifiuto, l'autorizzazione sarà valutata dal Comitato per rendere un parere consultivo.

Successivamente la Commissione si è posta l'obiettivo di creare entro il 1992 un mercato comune; permettendo alle persone e alle merci di spostarsi liberamente all'interno della Comunità, infatti << *tanto le merci come i cittadini e le società debbono potersi muovere liberamente all'interno della Comunità. Con la garanzia del rispetto di alcuni requisiti essenziali, si dovrebbe approvare il principio generale che, se un prodotto è fabbricato e commercializzato legalmente in uno Stato membro, non c'è motivo per cui non debba essere venduto liberamente in tutta la Comunità*⁷⁰>>.

⁶⁹ Commissione Europea, “Report sulle attività del Comitato per le specialità medicinali”, Bruxelles, marzo 1988.

⁷⁰ Libro bianco della Commissione per il Consiglio europeo (26 giugno 1985) p. 16.

La stessa Commissione ha precisato che i controlli o le norme imposte da uno Stato membro per proteggere la salute o la vita umana, hanno le stesse finalità dei controlli analoghi imposti in altri Stati membri, infatti, nonostante possano assumere forme diverse, il risultato è lo stesso, pertanto se un prodotto proveniente da uno Stato membro soddisfacesse i requisiti richiesti dalla legge nazionale, allora dovrebbe essere riconosciuto in tutti gli Stati della Comunità.

Di conseguenza fino a quando non verranno rimossi questi ostacoli, gli imprenditori comunitari si potranno impegnare solo nel mercato nazionale e non nel mercato comunitario in quanto le barriere, applicabili ai prodotti importati, poste dai legislatori nazionali *<<scoraggiano la cooperazione tra le imprese e frustrano alla base la creazione di un mercato comune dei prodotti industriali⁷¹>>* e inoltre la Commissione ritiene che *<<l'incapacità di realizzare un vero mercato comune industriale diventa un handicap sempre più grave, dal momento che i costi di ricerca, sviluppo e commercializzazione inerenti alle nuove tecnologie richiedono il contesto di un mercato interno di proporzioni continentali, per poter avere prospettive realistiche di sostenere la concorrenza internazionale.⁷²>>*.

La Commissione, pertanto, attraverso il libro bianco del 1985 si è prefissata l'obiettivo di creare un mercato interno dei prodotti medicinali, estendendo il programma di armonizzazione al di là dei requisiti attinenti alla sicurezza sul prodotto, comprendendo anche il controllo sui prezzi, sul commercio, sulla pubblicità ma anche sulla distribuzione al dettaglio dei prodotti farmaceutici. La Commissione, tiene conto degli sviluppi della ricerca scientifica, infatti ritiene che i medicinali di alta tecnologia che risultano da una ricerca lunga e costosa possano essere sviluppati in Europa solo se beneficiano di una normativa favorevole, come l'introduzione di identiche condizioni, nell'intera Comunità per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e considera che la procedura di coordinamento delle decisioni nazionali relative all'immissione in commercio non sono sufficienti per assicurare, ai medicinali di alta tecnologia, il mercato.

⁷¹ Ibidem.

⁷² Ibidem.

Successivamente la direttiva 87/22 istituisce un “meccanismo comunitario di concentrazione”, che precede qualsiasi decisione nazionale riguardante un medicinale di alta tecnologia e quelli che derivano da procedimenti biotecnologici; in questo modo vengono rafforzate le competenze del Comitato per le specialità medicinali, in quanto, attraverso questa direttiva è reso obbligatorio per queste categorie di prodotti, sentire preliminarmente il Comitato sulle decisioni riguardanti l'immissione in commercio, la sospensione o revoca dell'autorizzazione e solo dopo che il Comitato ha rilasciato il suo parere, le autorità nazionali possono decidere in merito all'autorizzazione. Infatti, spetta alle singole autorità nazionali adottare la decisione finale sull'autorizzazione.

Questa direttiva pertanto rappresenta una svolta perché, per la prima volta, un organo regolatore a livello europeo è stato impiegato per sviluppare prodotti farmaceutici innovativi basati su nuove tecnologie.

In aggiunta, vengono adottate ulteriori leggi per disciplinare particolari tipi di prodotti medicinali, come le disposizioni riguardanti le procedure di autorizzazione dei vaccini e dei prodotti emoderivati (1989), sono introdotte nuove regole sull'etichettatura dei prodotti medicinali, sulla distribuzione (1992) e sui prodotti omeopatici (1992); in aggiunta per introdurre ulteriori requisiti uniformi sulla produzione, sono state pubblicate le prime linee guida sulla buona pratica industriale.

Tuttavia, per arrivare a una completa armonizzazione bisogna attendere il 1993 con l'introduzione di una procedura centralizzata a livello europeo e con l'istituzione di un'apposita agenzia europea che sarebbe diventata responsabile per le valutazioni scientifiche e sarebbe divenuta operativa nel 1995, per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti medicinali che sarebbe stata valida poi in tutti i paesi comunitari.

L'utilizzo della procedura comunitaria è obbligatorio per i prodotti biotecnologici e facoltativa per le medicine con nuovi principi attivi, inoltre l'obiettivo di questa procedura centralizzata è quello di ridurre i costi dell'approvazione e garantire la concorrenza.

Il riconoscimento reciproco delle autorizzazioni nazionali viene facilitato e si basa sul riconoscimento di esistenti autorizzazioni rilasciate da uno o più Stati membri, pertanto dal 1995 un farmaco può ottenere l'autorizzazione

attraverso tre modalità: con la procedura a livello europeo, gestita dall'Agenzia europea e dalla Commissione, con quella basata sul reciproco riconoscimento e con l'autorizzazione rilasciata dalla singola autorità nazionale competente. In ogni modo il lavoro della Commissione dopo il 1995 non si è arrestato e negli anni successivi ha disciplinato particolari tipi di prodotti medicinali come i farmaci orfani⁷³ (2000) e i farmaci biosimilari (2004).

In aggiunta è stato approvato un regolamento che disciplina i farmaci ad uso pediatrico (2006) per tutelare la salute dei minori in Europa. Attraverso questo regolamento si facilita lo sviluppo e la disponibilità di medicinali pediatrici, oltre a stabilire un elevato standard qualitativo richiesto per i prodotti e la disponibilità di informazioni.

È importate, poi, richiamare l'adozione del regolamento europeo sulla farmacovigilanza (2012) volto a rafforzare i controlli sulla sicurezza del prodotto e la legislazione contro la contraffazione dei farmaci (2011) che obbliga gli Stati membri ad adottare le misure necessarie per evitare che i prodotti contraffatti possano essere venduti sul mercato comunitario, la direttiva prevede anche che la Commissione possa stabilire i criteri per considerare un prodotto contraffatto.

Attualmente, il sistema europeo per i medicinali si fonda su un *network* composto dalle autorità di regolamentazione degli Stati membri dell'Unione Europea, dalla Commissione europea e dall'EMA; la rete è inoltre costituita da un gruppo di esperti provenienti da tutta Europa, dotati di competenze scientifiche per la regolamentazione dei medicinali nell'UE e in grado di fornire la migliore consulenza scientifica possibile. Il sistema europeo dei medicinali inoltre favorisce lo scambio di conoscenze, di idee e la condivisione delle migliori pratiche all'interno della comunità scientifica, con l'intento di garantire la vendita nel mercato di farmaci che soddisfino i migliori *standards*.

L'EMA e gli altri Stati membri, grazie alla loro stretta collaborazione, riducono la duplicazione di informazioni, condividono il carico di lavoro e

⁷³ I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti.

garantiscono una regolamentazione dei medicinali efficiente ed efficace in tutta l'Unione; oltre a ciò, collaborano e condividono le proprie competenze nella valutazione di nuovi farmaci, scambiano informazioni riguardanti la regolamentazione dei medicinali, attinenti alla segnalazione di effetti indesiderati di farmaci, riguardanti le esecuzioni di ispezioni nei confronti dei produttori dei farmaci e inoltre condividono l'osservanza di buone pratiche cliniche, di fabbricazione, di distribuzione e di farmacovigilanza.

Questo sistema funziona perché la normativa dell'UE impone a ogni Stato membro di operare rispettando le stesse norme e gli stessi requisiti sia in materia di autorizzazione che di monitoraggio dei medicinali. All'interno di questa rete, la Commissione europea svolge un ruolo importante nella regolamentazione dei medicinali all'interno dell'Unione in quanto sulla base di una valutazione scientifica dell'EMA, rilascia, rigetta, modifica o sospende le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali, può inoltre proporre nuovi atti legislativi o modificare quelli già esistenti per il settore farmaceutico, può adottare misure di esecuzione, può monitorare la corretta applicazione del diritto dell'UE in materia di prodotti farmaceutici e assicura un'opportuna collaborazione con i *partners* internazionali pertinenti.

2.3 L'organizzazione dell'EMA

La *European Medicines Agency* (EMA), con sede ad Amsterdam⁷⁴, è un'agenzia dell'Unione che si basa su migliaia di esperti provenienti da tutta Europa che partecipano ai comitati scientifici della stessa. L'EMA tutela la salute pubblica e animale negli Stati membri e nei paesi dello Spazio economico europeo (SEE), garantendo la sicurezza, l'efficacia e l'alta qualità di tutti i farmaci disponibili nel mercato comunitario. L'azione dell'Agenzia è disciplinata dal regolamento n.726/2004 (CE) che stabilisce i principi fondamentali a base della stessa e la sua organizzazione.

L'Agenzia è composta da un Consiglio di amministrazione, che è l'organo direttivo, costituito da trentacinque membri, che sono nominati sulla base delle loro conoscenze specialistiche in ambito farmaceutico. Operano nell'interesse pubblico, non rappresentando alcun governo, organizzazione o settore e sono selezionati in modo da garantire una distribuzione geografica molto ampia nell'ambito dell'Unione Europea. Il mandato, di durata triennale, è conferito a un rappresentante per ogni Stato membro, a due rappresentanti della Commissione, a due rappresentanti del Parlamento europeo⁷⁵, a due rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, a un rappresentante delle organizzazioni dei medici e a un rappresentante delle organizzazioni veterinarie e infine all'interno del Consiglio vi sono anche tre osservatori rispettivamente per Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Il Consiglio di Amministrazione predispone il bilancio dell'EMA, approva il programma di lavoro annuale, nomina il direttore esecutivo e garantisce che l'Agenzia operi in modo efficace e che collabori con le organizzazioni *partners* dell'UE e dei paesi terzi. Il Consiglio inoltre esercita funzioni operative, infatti può adottare norme attuative giuridicamente vincolanti, come il regolamento finanziario dell'Agenzia e inoltre può determinare le

⁷⁴ La sede dell'Agenzia era stabilita a Londra, a seguito della Brexit, a marzo 2019 la sede si è spostata ad Amsterdam.

⁷⁵ I rappresentanti degli Stati membri, della Commissione e del Parlamento europeo sono nominati direttamente dallo Stato membro e dall'istituzione che rappresentano, i quattro membri delle organizzazioni civili (rappresentanti dei pazienti, dei medici e dei veterinari) sono nominati dal Consiglio dell'Unione Europea previa consultazione del Parlamento europeo.

linee di indirizzo strategiche. L'Agenzia ha un Direttore esecutivo⁷⁶ che è il suo rappresentante legale ed è responsabile di tutti gli aspetti operativi, della gestione del personale e dell'elaborazione del programma di lavoro annuale. Il fulcro centrale dell'EMA però è rappresentato dai comitati scientifici, attualmente sette⁷⁷, composti da esperti europei messi a disposizione dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE, i quali lavorano in stretta collaborazione con l'EMA nell'ambito della rete europea di regolamentazione dei farmaci; essi valutano i medicinali in tutto il loro ciclo di vita, dalle prime fasi dello sviluppo, all'autorizzazione, all'immissione in commercio fino al monitoraggio della sicurezza.

Una volta che i medicinali sono disponibili sul mercato, i comitati scientifici assicurano un coordinamento tra l'attività dell'Agenzia e quella delle autorità nazionali competenti. I comitati hanno il proprio regolamento interno, per effettuare una valutazione scientifica, di solito un comitato nomina un relatore per preparare un documento di valutazione, che verrà preso in considerazione, all'interno del comitato, ed eventualmente adottato come parte di un parere scientifico o di una raccomandazione; il relatore è aiutato da un gruppo di valutazione dotato di competenze e risorse adeguate al compito e dal segretariato dell'EMA che fornisce supporto tecnico, scientifico e amministrativo per ogni valutazione. I relatori inoltre possono istituire gruppi di valutazione multinazionale, includendo esperti di altri Stati membri e propri, così da permettere di includere, per la valutazione dei farmaci, competenze migliori indipendentemente dal luogo in cui gli esperti provengono. Tale processo di valutazione *inter pares* fornisce un'ulteriore garanzia della qualità delle valutazioni scientifiche.

I comitati inoltre cercano di raggiungere le loro conclusioni tramite *consensus* ogniqualvolta possibile, ma in caso contrario le conclusioni si raggiungono tramite la maggioranza; in presenza di un eventuale conflitto d'interesse su particolari questioni scientifiche l'EMA si riserva inoltre la possibilità di escludere i membri del comitato dal voto.

⁷⁶ Il direttore esecutivo viene nominato dal Consiglio di amministrazione su proposta della Commissione per un periodo di cinque anni rinnovabile.

⁷⁷ I comitati sono: comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), comitato per i medicinali orfani (COMP), commissione per i medicinali vegetali (HMPC), comitato per le terapie avanzate (CAT), comitato pediatrico (PCO) e il comitato per i medicinali ad uso veterinario (CVMP).

Il comitato più importante dell'Agencia è il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), composto da un membro e da un supplente per ciascuno Stato membro dell'UE nonché dell'Islanda e della Norvegia, esso valuta le domande presentate dagli sviluppatori di medicinali e elabora raccomandazioni che la commissione terrà in valutazione per la decisione finale sulla possibilità che un farmaco possa ottenere o meno l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Nello svolgimento di una valutazione ciascun membro del comitato si avvale del sostegno di un gruppo di valutatori presso le agenzie nazionali, i quali sulla base di un ampio ventaglio di competenze, esaminano i vari aspetti del medicinale, quali la sicurezza, la qualità e il meccanismo d'azione, inoltre il comitato condivide giudizi riguardanti le analisi cliniche e statistiche dei medicinali con altre agenzie di regolamentazione come l'FDA.

L'Agencia si avvale anche di vari gruppi di lavoro a cui i comitati possono rivolgersi per presentare questioni scientifiche associate al loro specifico ambito di competenza, infatti i membri dei gruppi di lavoro dell'EMA hanno una conoscenza approfondita degli ultimi sviluppi scientifici nel settore di loro competenza; durante la valutazione dei prodotti farmaceutici infatti vengono spesso consultati esperti con conoscenze scientifiche o esperienza clinica per arricchire il dibattito scientifico. Il CHMP per esempio può usufruire, in qualsiasi momento, di ulteriori esperti per ottenere assistenza su questioni particolari sollevate nel corso del procedimento, infatti può porre domande specifiche ai gruppi di lavoro che hanno esperienza in particolari settori, quali la biostatistica, oppure in un'area terapeutica specifica, come quella del cancro; il comitato può anche ricorrere ad esperti esterni attraverso gruppi di lavoro scientifici o gruppi di esperti *ad hoc* a cui viene chiesto di rispondere a domande attinenti all'uso potenziale o al valore del medicinale nella pratica clinica. In questi gruppi di lavoro vengono coinvolti anche i pazienti e gli operatori sanitari in qualità di esperti: i primi contribuiscono alle discussioni mettendo in evidenza le proprie esperienze sulla malattia, le proprie esigenze e i rischi che riterrebbero accettabili in considerazione dei benefici attesi; i secondi forniscono il proprio punto di vista sulla possibilità che il medicinale possa soddisfare le proprie esigenze.

I singoli pazienti possono essere invitati a partecipare di persona alle riunioni plenarie del CHMP. Gli operatori sanitari poi possono fornire consulenza su gruppi di pazienti con esigenze mediche non soddisfatte o sulla fattibilità delle misure proposte per ridurre al minimo i rischi associati a un medicinale nella pratica clinica.

L'Agenzia inoltre applica misure volte alla tutela dell'indipendenza e disciplina la gestione di interessi concorrenti per limitare la partecipazione di membri, esperti e personale in presenza di interessi che sono in conflitto con l'attività dell'Agenzia stessa.

Per questo motivo, gli esperti che formano i comitati e i gruppi di lavoro, prima di partecipare a qualsiasi attività dell'EMA, sono tenuti a compilare una dichiarazione di interessi⁷⁸ e a seguito della compilazione l'Agenzia assegna a ciascuna dichiarazione un livello di rischio ed esamina la dichiarazione di interessi di ciascun esperto valutando la natura degli interessi dichiarati, la collocazione temporale degli interessi e il tipo di attività che dovrà essere svolta dall'esperto. Questa modalità di valutazione pertanto riflette un approccio equilibrato alla gestione degli interessi concorrenti ed è volto a limitare efficacemente il coinvolgimento di esperti con possibili interessi in conflitto con il lavoro dell'Agenzia, mantenendo tuttavia inalterata la capacità dell'EMA di accedere alle migliori competenze disponibili.

Questa modalità di gestione fa in modo che l'Agenzia possa applicare una serie di misure per evitare una situazione di conflitto, quale ad esempio la mancata partecipazione per tutto il periodo di mandato ad incarichi che riguardano l'azienda farmaceutica in cui l'esperto, in un impiego precedente, ha rivestito un ruolo di primo piano nello sviluppo di un medicinale o nel caso in cui venga individuato un interesse concorrente.

Sempre allo scopo di evitare conflitti d'interesse può accadere che ad un membro o ad un esperto possano essere attribuiti diritti limitati, come l'esclusione dalla partecipazione alle discussioni su un particolare argomento o dalle votazioni nel merito.

⁷⁸ Le dichiarazioni di interesse di tutti gli esperti, compresi i pazienti e gli operatori sanitari, che partecipano all'attività dell'EMA sono divulgate sul sito web dell'Agenzia, <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/handling-competing-interests>.

Per la maggior parte degli interessi che possono influire sull'imparzialità dell'esperto è previsto un periodo di incompatibilità di tre anni. Le norme per gli esperti che fanno parte di comitati scientifici sono inoltre più severe di quelle previste per coloro che fanno parte degli organi consultivi e dei gruppi di esperti *ad hoc* e queste misure sono rese più aspre per i presidenti e i membri che ricoprono un ruolo rilevante, come i relatori.

In questo modo l'EMA può beneficiare delle migliori competenze nell'ambito dei gruppi consultivi al fine di raccogliere le informazioni più pertinenti e complete e applicare norme più severe nel processo decisionale. L'EMA inoltre riunisce gli esperti scientifici di tutta Europa collaborando strettamente con le autorità di regolamentazione nazionali negli Stati membri dell'Unione Europea, nell'ambito della rete europea di regolamentazione dei medicinali.

2.3.1 Le funzioni dell'EMA

L'EMA, per tutelare la salute pubblica all'interno dell'Unione Europea, svolge funzioni di valutazione scientifica che riguardano la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali durante la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio ed elabora linee guida⁷⁹ per la presentazione della domanda; inoltre, si adopera per permettere un accesso tempestivo dei pazienti ai nuovi medicinali e contribuisce allo sviluppo dei medicinali utilizzando vari meccanismi di regolamentazione⁸⁰ e riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la ricerca e l'innovazione nell'industria farmaceutica. L'Agenzia però non può sponsorizzare medicinali o finanziare studi di ricerca per un determinato medicinale, né può imporre alle aziende di effettuare ricerche su particolari medicinali o trattamenti per particolari malattie. L'EMA deve essere neutrale e non può avere un interesse finanziario, tuttavia, può incoraggiare la ricerca in settori in cui vi è necessità e prevedere degli incentivi per esortare le aziende farmaceutiche a sviluppare medicinali per malattie rare e per uso pediatrico. Dopo il rilascio dell'autorizzazione l'Agenzia sorveglia e monitora costantemente la sicurezza dei medicinali per garantire che i loro benefici siano superiori ai rischi; l'Agenzia però non adotta decisioni sui prezzi o sulla disponibilità dei medicinali in quanto queste scelte vengono prese dai singoli Stati.

La trasparenza regola l'azione dell'Agenzia e si manifesta in due forme⁸¹; la prima si esplica attraverso la pubblicazione di vari *reports* e documenti legati alla sua attività per esempio l'EMA pubblica, prima del rilascio dell'autorizzazione, i dati relativi al farmaco sotto valutazione e al termine della procedura, quando la Commissione decide, pubblica la relazione finale; questa ha predisposto una banca dati consultabile *online* in cui si possono trovare informazioni relative ai medicinali in commercio, dati inerenti a farmaci non autorizzati o che sono stati sospesi o ritirati dal commercio, gli ordini del giorno e i verbali delle riunioni del Consiglio di amministrazione.

⁷⁹ Le linee guida hanno carattere quasi vincolante per coloro che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio.

⁸⁰ Come esempio possono essere citate le procedure pediatriche o il sostegno che l'Agenzia offre per i medicinali per le terapie avanzate.

⁸¹ Mario Felice, L'Accountability della European Medicines Agency, <<Rivista Italiana Di Diritto Pubblico Comunitario>>, Fasc.6 (2018), p. 1028-1033.

La seconda forma di trasparenza invece riguarda la possibilità di fornire documenti a soggetti terzi dopo la richiesta di accesso da parte degli stessi infatti l’Agenzia applica il regolamento (CE) n.1049/2001 che permette a qualsiasi persona fisica o giuridica e a ogni entità esterna come gli Stati membri di accedere a tutti i documenti posseduti dalle istituzioni e dagli organismi europei, nel rispetto della tutela di particolari interessi come quelli pubblici quali la sicurezza, la difesa, le questioni militari, la tutela delle indagini e tenendo in considerazione anche gli interessi privati quali la tutela della *privacy* e la tutela degli interessi commerciali. Tuttavia, l’applicazione di questa disciplina ha incontrato una resistenza da parte dei soggetti controinteressati che vogliono tutelare i loro interessi come le aziende farmaceutiche che hanno opposto la deroga al diritto di accesso adducendo la lesione dei loro interessi commerciali⁸², in questi casi l’EMA ha dovuto effettuare un’attività complessa di bilanciamento degli interessi contrapposti. Anche la giurisprudenza recente ha condiviso la posizione dell’EMA che favorisce l’interesse dei pazienti a conoscere i dati relativi alla tutela della salute, infatti ha respinto i ricorsi delle società che non sono riuscite a provare l’esistenza di un pregiudizio concreto e non meramente ipotetico ai loro interessi commerciali causato dalla divulgazione⁸³ degli atti. A questo proposito è importante ricordare la causa T-235/15 *Pari Pharma GmbH contro EMA*, il ricorrente, la Pari Pharma GmbH è una società farmaceutica che opera nel settore dello sviluppo e della vendita di erogatori aerosol e nella vendita di medicinali liquidi inalabili; nel 2006 la Novartis, una società farmaceutica concorrente, ha acquistato una società biotecnologica che nel 2003 aveva ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un prodotto destinato al trattamento di infezioni polmonari per i pazienti affetti da fibrosi cistica, la Novartis pertanto è divenuta titolare di questo prodotto e nel 2011 ha ottenuto un’AIC (autorizzazione all’immissione in commercio) per il medicinale denominato “TOBI Podhaler” e ha beneficiato di un’esclusiva di mercato per dieci anni. Nel luglio 2012 la Pari Pharma ha partecipato alla procedura centralizzata per ottenere l’AIC per un medicinale concorrente

⁸² L’eccezione è prevista nell’articolo 4, par.2 del regolamento (CE) N.1049/2001 che tutela gli interessi commerciali.

⁸³ Mario Felice, L’Accountability della European Medicines Agency, <<Rivista Italiana Di Diritto Pubblico Comunitario>>, Fasc.6 (2018), p. 1032.

“Vantobra” per la medesima indicazione terapeutica del prodotto della Novartis. Per essere venduto, il “Vantobra” doveva essere “clinicamente superiore” al “TOBI Podhaler” e il comitato per i medicinali per uso umano ha valutato la somiglianza dei medicinali citati e la superiorità clinica ed infine ha emesso un parere in cui raccomandava di procedere con l’AIC. La Novartis ha fatto richiesta all’EMA per l’accesso ai documenti secondo il regolamento (CE) 1049/2001 e poter così visionare il fascicolo della domanda di AIC del “Vantobra”. La Novartis aveva interesse ad accedere ai documenti in quanto questi erano parte integrante dell’AIC contro la quale la società aveva proposto ricorso per l’annullamento; l’accesso era dunque necessario per lo svolgimento di un “ricorso effettivo”.

La Corte riconobbe la giustezza dell’operato dell’EMA in quanto rappresenta *<<circostanze concrete e non considerazioni di ordine puramente generico per giustificare la divulgazione>>* e pertanto queste condizioni sono *<<idonee a dimostrare l’esistenza di un interesse pubblico superiore e che prevale sulle ragioni che giustificano il diniego di divulgazione dei documenti in questione>>*. La Corte infine respinse il ricorso in quanto la ricorrente non aveva dimostrato in modo concreto da cosa derivasse la violazione dell’interesse commerciale e la sua posizione concorrenziale e pertanto non era stata in grado di provare la presunta necessità di riservatezza.

2.4 Le procedure di autorizzazione dei farmaci

I farmaci per essere venduti nell'Unione Europea devono ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), pertanto i produttori farmaceutici, possono commercializzare i medicinali all'interno del mercato unico europeo attraverso tre procedure⁸⁴: 1) la procedura centralizzata, che è valida in tutta l'Unione ed è caratterizzata da un'unica procedura a livello europeo gestita dall'EMA e dalla Commissione; 2) la procedura decentralizzata, con la quale si può presentare una domanda simultaneamente in più di uno Stato membro nel caso in cui il medicinale non sia ancora stato autorizzato e non rientra nella procedura centralizzata, 3) la procedura di mutuo riconoscimento, quando il farmaco ha già ottenuto l'autorizzazione in uno Stato membro e il produttore vuole far riconoscere l'autorizzazione rilasciata in altri paesi dell'UE. Indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata, i farmaci che vengono venduti all'interno del mercato comunitario sono sottoposti agli stessi requisiti e alla stessa regolamentazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio fissa le condizioni per cui il prodotto è approvato ed è costituita dal nome del prodotto (che può essere un nome inventato, generico o scientifico), dalla decisione concessa dall'autorità competente (per esempio la Commissione), dal foglio illustrativo ed è inoltre formata da un *dossier* contenente i dati inviati dal richiedente insieme a una breve descrizione delle caratteristiche del prodotto⁸⁵. Se entro tre anni dalla concessione dell'autorizzazione il prodotto non è venduto sul mercato (basta che il medicinale sia venduto almeno in uno Stato membro), l'autorizzazione perde la propria validità, tale periodo inizia dal momento in cui il prodotto autorizzato può essere venduto nel rispetto delle leggi sulla protezione del mercato. L'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata nell'Unione ha una durata di cinque anni⁸⁶, dopo questo intervallo di tempo l'autorizzazione può essere rinnovata in base a una rivalutazione del rapporto positivo tra benefici e rischi. Per dimostrare questo rapporto il titolare, nove

⁸⁴ In questa classificazione vengono escluse le procedure nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio perché una volta che l'autorità competente nazionale ha rilasciato l'autorizzazione, questa è valida solo nello Stato di appartenenza dell'autorità eccetto che il titolare non decida di far riconoscere l'autorizzazione in altri Stati membri.

⁸⁵ Articolo 11 Direttiva (CE) 2001/83.

⁸⁶ Articolo 14.1 del regolamento (CE) N.726/2004 e articolo 24.1 della direttiva 2001/83.

mesi prima della scadenza dell'autorizzazione, deve provare all'EMA o all'autorità nazionale competente che il prodotto è sicuro, efficace e di alta qualità; una volta rinnovata l'autorizzazione, questa è valida per un periodo di tempo indeterminato, salvo che la Commissione o l'autorità nazionale competente decida di farla valere per altri cinque anni sulla base di motivi giustificati dall'attività di farmacovigilanza.

La procedura centralizzata è disciplinata dal regolamento (CE) n.726/2004⁸⁷ e dalla direttiva (CE) n.83/2001, che introduce un codice comunitario per i medicinali, ed è valida per l'intero mercato comunitario e prevede che le aziende farmaceutiche presentino un'unica domanda di autorizzazione, in questo modo il produttore può vendere il farmaco in tutta l'Unione sulla base di un'unica autorizzazione, ciò permette a tutti i cittadini europei di fruire simultaneamente dei medicinali autorizzati a livello centrale e analogamente i pazienti e gli operatori sanitari possono godere, allo stesso momento, delle informazioni sui prodotti medicinali disponibili in tutte le lingue.

La procedura centralizzata per alcuni tipi di medicinali, come elencato negli articoli 3.2 e 3.3 del regolamento (CE) n.726/2004, è obbligatoria, mentre per altri farmaci invece è facoltativa; in quest'ultimo caso gli sviluppatori dei farmaci possono ricorrere anche alla procedura decentralizzata e di mutuo riconoscimento. La procedura centralizzata è obbligatoria quando i farmaci contengono un nuovo principio attivo per la cura del diabete, del cancro, dell'infezione da *virus* dell'immunodeficienza umana (HIV), per la cura delle malattie neurodegenerative, delle malattie autoimmuni, delle malattie virali o per medicinali utilizzati per le terapie avanzate, per medicinali orfani e per quelli veterinari; invece è facoltativa per altri medicinali come quelli che contengono nuovi principi attivi per indicazioni diverse da quelle sopra elencate, che costituiscono un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o la cui autorizzazione è nell'interesse della salute pubblica o animale a livello europeo.

Il percorso di un medicinale valutato dall'EMA può essere suddiviso in sei fasi⁸⁸:

⁸⁷ Il regolamento disciplina il funzionamento dell'Agenzia europea per i medicinali e la procedura centralizzata.

⁸⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf.

- Ricerca e sviluppo
- Consulenza scientifica
- Valutazione da parte del CHMP
- Autorizzazione della Commissione
- Accesso
- Controllo della sicurezza

Nella prima fase le industrie farmaceutiche e biotecnologiche, nonché i medici e i ricercatori, sviluppano nuove sostanze per la cura delle malattie e solo una piccola parte di queste sostanze sarà in grado di produrre risultati adeguati alla commercializzazione sul mercato unico. Queste sostanze devono essere testate, prima in laboratorio, poi su volontari umani, per ottenere dati che provano il loro potenziale come medicinali; per le sperimentazioni cliniche l'EMA non ha autorità (diversamente dall'FDA) e coloro che vogliono condurre sperimentazioni cliniche devono richiedere il consenso alle autorità nazionali competenti; nonostante l'EMA non abbia competenza in questo ambito, gli sviluppatori devono rispettare le norme comunitarie di buona pratica clinica che assicurano che gli studi svolti siano scientificamente validi e condotti in modo etico e che disciplinino sia la progettazione degli studi sia la modalità di registrazione e di trasmissione dei risultati.

Durante lo sviluppo del farmaco inoltre le aziende possono chiedere all'EMA dei suggerimenti sui migliori metodi per l'elaborazione di informazioni robuste che riguardano la sicurezza e l'adeguatezza del farmaco, pertanto in questa seconda fase, gli sviluppatori si rivolgono all'Agenzia per chiedere una consulenza scientifica; essa scientifica tuttavia non rientra nella procedura di autorizzazione in cui l'Agenzia valuta i benefici e i rischi, infatti in questa fase l'EMA fornisce linee guida e indicazioni sui migliori metodi e procedimenti per la produzione di studi clinici capaci di generare informazioni affidabili sull'efficacia e sulla sicurezza di un medicinale, invece durante la valutazione svolta nella procedura centralizzata, il comitato esamina i dati effettivi degli studi⁸⁹, al fine di verificare se i benefici del medicinale superino i rischi, a prescindere da qualsiasi consulenza

⁸⁹ Ibidem.

precedentemente fornita. L’Agenzia, pertanto, in questa seconda fase, non fa una valutazione preliminare dei rischi e inoltre questa consulenza non garantisce l’autorizzazione all’immissione in commercio. Oltretutto, dopo aver rilasciato la consulenza, lo sviluppatore non è obbligato a seguire la linea individuata dall’Agenzia, di solito però coloro che seguono il parere dell’EMA hanno una maggiore possibilità di ottenere l’autorizzazione dalla Commissione, inoltre la consulenza resa non viene pubblicata in quanto la divulgazione delle informazioni può ledere gli sforzi di ricerca e di sviluppo e può disincentivare la ricerca dei nuovi medicinali; queste informazioni vengono rese pubbliche quando il farmaco ottiene l’autorizzazione all’immissione in commercio. L’Agenzia⁹⁰ fornisce la propria consulenza perché studi ben disegnati forniscono dati validi e completi sulla sicurezza e l’efficacia di un medicinale, i pazienti potranno utilizzare infatti farmaci efficaci perché gli studi sono stati progettati in modo adeguato. Il comitato per i medicinali per uso umano attribuisce la consulenza scientifica al *Scientific Advice Working Party* (SAWP⁹¹) ovvero al gruppo di lavoro di consulenza scientifica dell’EMA che risponde alle questioni poste dagli sviluppatori, inoltre i pazienti partecipano spesso alla consulenza per condividere la loro esperienza di vita reale in relazione ad un particolare medicinale e questa partecipazione attribuisce al parere⁹² un valore aggiunto; infine l’opinione della SAWP viene formalizzata attraverso il parere finale elaborato dal CHMP.

Prima che la procedura di autorizzazione centralizzata incominci, l’EMA indica quali informazioni devono essere incluse nella domanda di autorizzazione e fornisce una guida agli sviluppatori per garantire che

⁹⁰ L’EMA fornisce la propria assistenza perché riveste un ruolo rilevante nella valutazione dei farmaci durante la procedura centralizzata e pertanto possiede le migliori conoscenze ed esperienze in ambito farmaceutico.

⁹¹ Il SAWP è formato da trentasei esperti che provengono dalle autorità di regolamentazione dell’UE, dal mondo accademico e dai comitati dell’EMA e i campi di competenza dei membri comprendono la sicurezza preclinica, la farmacocinetica ecc; inoltre circa un quinto dei suoi membri fa parte del CHMP, in questo modo le conoscenze acquisite su un medicinale durante una consulenza scientifica possono essere utilizzate durante il processo di valutazione nella procedura di autorizzazione all’immissione in commercio.

⁹² In circa un caso su quattro, infatti, è stato raccomandato di modificare il piano di sviluppo in modo da rispecchiare il parere dei pazienti, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf.

l'*application* sia conforme ai requisiti legali e regolatori per evitare ritardi inutili. L'Agenzia inoltre invita gli sviluppatori, sei o sette mesi prima della presentazione della domanda, a incontrare i rappresentanti dell'EMA per controllare se la domanda soddisfa i requisiti stabiliti dalla legislazione europea; inoltre, gli sviluppatori, prima dell'inizio della valutazione da parte dell'EMA, sono tenuti a versare una tassa amministrativa per contribuire ai costi di regolamentazione dei medicinali. I richiedenti poi nella domanda di autorizzazione devono includere una serie di informazioni, tra cui le proprietà fisico/chimiche del prodotto, il meccanismo di azione, il modo in cui il medicinale viene rimosso dall'organismo, gli effetti indesiderati e il gruppo di pazienti che si propone di trattare.

Oltre a ciò, le informazioni su eventuali rischi (noti e potenziali) e la loro gestione e monitoraggio vengono riportate nel documento "*Risk Management Plan*" (RMP) che verrà esaminato dal comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA, per controllarne l'idoneità.

Il processo di valutazione, condotta dal CHMP (terza fase), della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dura fino a 210 giorni⁹³ e durante questo periodo gli esperti valutano i dati allegati alla domanda. Questo intervallo di tempo inoltre è interrotto da due fasi di sospensione, la prima dura dai tre ai sei mesi e la seconda da un mese fino a tre mesi, è chiamata "*clock stop*"; durante queste fasi il richiedente ha il tempo di rispondere alle domande poste dal comitato.

Il CHMP, per ogni domanda, nomina un relatore e correlatore che conducono due valutazioni scientifiche indipendenti l'una dall'altra controllate dai revisori *inter pares*, nominati tra i membri del Comitato, che devono garantire l'adeguatezza dell'argomentazione scientifica; in aggiunta il relatore e il correlatore formano due gruppi di valutazione, formati da esperti della propria o di altre agenzie nazionali, che riassumono i dati della domanda, esprimono pareri sugli effetti del medicinale e manifestano eventuali perplessità sui dati. Anche gli altri membri del Comitato concorrono al processo di valutazione, infatti, forniscono osservazioni sulle valutazioni dei relatori, sollevano

⁹³ Il periodo di valutazione può essere ridotto di 150 giorni in caso di una valutazione accelerata se i medicinali sono di rilevante interesse per la salute pubblica come in presenza di esigenze mediche non soddisfatte.

domande sui dati allegati alla richiesta e possono chiedere allo sviluppatore di fornire chiarimenti o ulteriori analisi; il comitato inoltre può sollevare preoccupazioni su un aspetto qualsiasi del medicinale, come la gravità degli effetti indesiderati o l'entità dei benefici e se non risolte viene precluso l'accesso del farmaco al mercato. La funzione più importante del comitato però è quella di analizzare il modo in cui i rischi possono essere attenuati⁹⁴, gestiti e monitorati, infatti emette parere positivo se i benefici, per tutta la popolazione, sono superiori ai rischi.

Alla fine le valutazioni e i dubbi eventualmente sorti, vengono discussi in una riunione plenaria del Comitato nel corso della quale vengono forniti dallo sviluppatore chiarimenti, informazioni aggiuntive, vengono affinati gli argomenti scientifici e tutto ciò porta alla formulazione della raccomandazione finale che è costituita dall'analisi e dal parere del comitato sui dati; essa deve essere approvata all'unanimità e nel caso in cui non si raggiunga, eventualità rara, il parere finale sul rilascio o rifiuto dell'autorizzazione deve essere approvato dalla maggioranza.

L'EMA però non può emanare, essendo un organismo di carattere scientifico, la decisione finale circa l'autorizzazione alla commercializzazione nel mercato, infatti la raccomandazione finale viene inviata alla Commissione, agli Stati membri e al richiedente; entro quindici giorni dalla consegna del parere, la Commissione, assistita dal "Comitato permanente sui prodotti medicinali per uso umano", predispone un progetto di decisione che di solito non si discosta dal parere del comitato. In caso contrario la Commissione è tenuta a motivare la scelta del discostamento che lo invia agli Stati membri e al richiedente. Entro ventidue giorni dalla ricezione del progetto gli Stati possono trasmettere osservazioni scritte e se presentano dubbi rilevanti di natura scientifica o tecnica, la Commissione può sospendere la procedura e rinviare la domanda all'Agenzia per il riesame. Al termine della procedura dopo che la Commissione rilascia l'autorizzazione, l'EMA pubblica una serie di documenti, riguardanti l'autorizzazione, chiamati "Relazione Pubblica Europea di Valutazione" (EPAR).

⁹⁴ In presenza invece di un farmaco volto a curare una malattia potenzialmente letale, per la quale non esiste un trattamento soddisfacente o se la malattia è rara, l'EMA può raccomandare l'autorizzazione sulla base di dati meno completi e in una fase successiva lo sviluppatore dovrà fornire ulteriori dati.

Una volta rilasciata l'autorizzazione (sesta e settima fase), il prodotto può essere venduto in tutta l'Unione, il titolare dell'autorizzazione (*marketing holder*) infatti può scegliere in quali paesi vendere il prodotto. L'EMA però non ha autorità nel decidere i prezzi e l'eventuale rimborso che avvengono invece a livello nazionale nel contesto del sistema sanitario nazionale. Successivamente al rilascio dell'autorizzazione, sia l'Agenzia sia gli Stati membri sono tenuti a monitorare la sicurezza del prodotto e possono svolgere una serie di attività nel caso in cui i dati indicano che il farmaco non è più sicuro ed efficace.

La procedura centralizzata presenta alcune caratteristiche⁹⁵, per prima cosa ha un carattere bilaterale ovvero riguarda solo il richiedente e l'Agenzia, non tenendo in considerazione la partecipazione delle parti interessate, in quanto si ritiene che i terzi non sono legittimati a intervenire in quanto privi di un interesse diretto e individuale, infatti la partecipazione al procedimento delle organizzazioni rappresentative dei consumatori, dei produttori, degli operatori sanitari e dei pazienti rappresenta solo un modo per arricchire la valutazione del comitato e per risolvere dei dubbi sollevati nel corso della valutazione; questo carattere bilaterale è stato confermato anche dalla giurisprudenza dei giudici europei nel caso T-326/99 denominato *Olivieri c. commissione*, la Dott.ssa Olivieri faceva parte, presso l'FDA, del gruppo di valutatori dei *tests* clinici del farmaco *Ferriprox-Deferiprone* ed da questi *tests* si era provata la rischiosità del farmaco. La divisione europea dell'azienda *sponsor* però, dopo poco tempo, ha avviato la procedura centralizzata e l'EMA ha espresso parere positivo. La Dottoressa dopo aver inviato al CHMP una serie di lettere in cui denunciava la scarsa efficacia del prodotto, ha proposto ricorso al Tribunale per l'annullamento della decisione, il ricorso però è stato dichiarato irricevibile, in quanto, la normativa prevede il coinvolgimento diretto solo del richiedente, dell'Agenzia, della Commissione e degli Stati membri; gli esperti che hanno informato il comitato invece, non possiedono un interesse qualificato. La procedura è bilaterale in quanto coinvolge solo il richiedente e l'amministrazione che deve bilanciare l'interesse dell'azienda a ottenere l'autorizzazione con l'interesse

⁹⁵ Mario Felice, L'Accountability della European Medicines Agency, <<Rivista Italiana Di Diritto Pubblico Comunitario>>, Fasc.6 (2018), p. 1019 e seguenti.

alla protezione della salute pubblica; nel caso di specie la Dottoressa è parte terza, estranea al procedimento, per cui può solo produrre e inviare le informazioni attinenti al prodotto.

Infine è importante analizzare il rapporto tra l’Agenzia e la Commissione, in quanto l’EMA riveste una funzione istruttoria che porta all’adozione del parere scientifico e la Commissione invece detiene il potere decisionale, però sono rare le ipotesi in cui la Commissione adotta una decisione opposta al parere scientifico, infatti una volta che la Commissione valuta la sussistenza dei requisiti tecnici per commercializzare il medicinale, emana una decisione positiva, per cui la Commissione si limita a svolgere un controllo di natura tecnico-procedurale e non di merito, non lasciando pertanto spazio a valutazioni di carattere discrezionale riguardanti altri interessi come quello sociale, economico o ambientale. È evidente, dunque, che il parere dell’EMA pur non essendo vincolante rappresenta il fulcro della decisione. L’autorizzazione, infatti, viene negata solo quando durante lo studio delle informazioni e dei documenti risulta che la sicurezza, la qualità o l’efficacia del farmaco non siano state adeguatamente verificate oppure l’etichettatura e il foglio illustrativo violino le disposizioni europee.

Oltre a ciò, la normativa comunitaria prevede la possibilità di impugnare solo la decisione finale sulla richiesta di autorizzazione, emessa dalla Commissione non essendo possibile esperire alcuna azione contro il parere scientifico elaborato dai comitati competenti; ciò può comportare delle difficoltà per garantire un’effettiva tutela giurisdizionale in quanto la Commissione è vincolata al parere dell’Agenzia. La giurisprudenza europea⁹⁶ però ha stabilito che nel caso in cui le decisioni adottate dalle istituzioni europee seguono dei pareri adottati dalle agenzie, anche se questi non vengono sottoposti a impugnazione diretta, essi vengono controllati attraverso il sindacato del provvedimento finale, in quanto gli eventuali vizi derivano dalle carenze nei pareri.

Nel caso in cui un prodotto farmaceutico non rientra nelle circostanze in cui viene applicata la procedura centralizzata (CP), il richiedente procede all’autorizzazione in uno Stato membro (seguendo la procedura nazionale) o

⁹⁶ Tribunale di primo grado, 24 settembre 2002, cause riunite T-74/00, T-76/00, *Artegoda GmbH c. Commissione*.

in più Stati membri attraverso la procedura decentralizzata (DCP) o attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) e in questi casi le autorità nazionali competenti esaminano l'*application*. In entrambe le procedure, il richiedente sceglie uno Stato detto "di riferimento" (RMS) che predispone il rapporto di valutazione scientifica del prodotto e lo invia ai paesi "interessati" (*Concerned Member States* ovvero CMS/s) in cui il richiedente vuole vendere il prodotto.

La procedura di mutuo riconoscimento (MRP) è stata utilizzata nell'Unione dal 1995, l'obiettivo della procedura è quello di ottenere l'autorizzazione in più Stati membri quando il prodotto ha già ottenuto l'autorizzazione da almeno uno Stato nell'UE; in questo caso l'azienda richiede ai *Concerned Member States* di riconoscere reciprocamente l'autorizzazione rilasciata dall'*Referenced Member State* (RMS). Il richiedente che già possiede l'autorizzazione rilasciata dal RMS deve inviare l'*application* all'autorità competente del RMS e dei CMS(s); entro novanta giorni dall'invio di una valida richiesta l'RMS predispone la valutazione scientifica o se necessario aggiorna i dati esistenti e li invia ai paesi "interessati" e al richiedente, poi entro ulteriori novanta giorni, i CMS(s) riconoscono la decisione del RMS e nei trenta giorni successivi alla chiusura della procedura, le autorità competenti dei CMS(s) prendono una decisione e rilasciano l'autorizzazione; pertanto alla fine della procedura di mutuo riconoscimento, in presenza di un esito positivo, il prodotto potrà essere venduto all'interno dei mercati dei paesi interessati.

La procedura decentralizzata (DPC) invece viene utilizzata dal 2005, la funzione di questa procedura è quella di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio in vari Stati membri, quando nessuna autorizzazione è stata rilasciata dall'Unione; il richiedente deve inviare l'*application* all'autorità competente di ogni Stato in cui vuole commercializzare il prodotto e deve scegliere uno Stato come *Reference Member State* (RMS); di solito la scelta è legata al carico di lavoro o alla precedente esperienza. Lo Stato di riferimento pertanto inizierà la procedura dopo che la richiesta è stata esaminata e considerata completa da tutte le autorità coinvolte; il RMS inoltra il rapporto preliminare di valutazione ai paesi interessati e al richiedente entro settanta giorni; gli Stati interessati sono

tenuti a fornire pareri o a rivolgere domande sulla valutazione e avvisare il RMS, nei successivi trentacinque giorni, lo Stato di riferimento invia tutti i commenti al richiedente e stabilisce un periodo di pausa affinché il richiedente possa fornire adeguati chiarimenti; dopo che il richiedente ha inviato il documento contenente le informazioni aggiuntive, lo Stato di riferimento, nei successivi quindici giorni prepara una proposta di valutazione che potrebbe concludere la procedura nel caso in cui si arrivi all'unanimità tra tutti gli Stati coinvolti; in caso contrario il CMS(s) ha ulteriori novanta giorni per approvare la proposta; le autorità competenti del RMS e dei CMS(s) rilasciano le autorizzazioni nazionali entro trenta giorni dal raggiungimento dell'accordo sulla proposta positiva.

Durante la procedura decentrata e durante la procedura di mutuo riconoscimento può accadere che uno o più Stati non riconoscano l'autorizzazione già rilasciata (nella procedura di mutuo riconoscimento) o non approvano la valutazione finale (nella procedura decentralizzata) e questa divergenza viene sottoposta di fronte al Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate ovvero il *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for Human Medical Product* (CMDh), che gestisce le attività di autorizzazione e farmacovigilanza dei medicinali sottoposti a queste due procedure. Se non si riesce a risolvere questa divergenza entro il CMDh, la questione, nel caso in cui la divergenza riguarda motivi particolari, è sottoposta ad arbitrato dinnanzi al CHMP che propone un parere non vincolante sulla base del quale, la Commissione adotta una decisione vincolante che deve essere notificata agli Stati membri. Entro trenta giorni dalla decisione, gli Stati che hanno autorizzato il prodotto o in cui la procedura è pendente devono adottare i provvedimenti necessari; il rinvio è obbligatorio e automatico se lo Stato ha sollevato dei dubbi sulla possibilità che il farmaco possa produrre rischi rilevanti per la salute pubblica, in questo caso la procedura può essere interrotta solo se il richiedente ritira la richiesta di autorizzazione.

2.4.1 Il ruolo dell'EMA nell'accesso precoce ai farmaci

L'EMA riveste un ruolo fondamentale nel garantire ai pazienti l'accesso anticipato a nuove medicine che coprono un bisogno medico insoddisfatto o rivestono un interesse fondamentale per la salute pubblica. La legislazione farmaceutica europea per questo motivo, nei casi in cui vi è una necessità per la salute pubblica, incoraggia l'accesso preventivo dei pazienti a medicine che sono sottoposte alla procedura centralizzata; in questo ambito l'Agenzia sfrutta i meccanismi di regolamentazione per far in modo che i prodotti farmaceutici raggiungano i pazienti il più presto possibile.

Per realizzare questo compito, l'EMA fornisce una consulenza scientifica durante la fase di sviluppo del farmaco in questo modo lo sviluppatore è in grado di elaborare dati adeguati e di velocizzare la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio; pertanto i farmaci che possono coprire un bisogno medico non ancora soddisfatto o che possono rispondere a un interesse rilevante per la salute pubblica, possono usufruire di quattro particolari procedure, ognuna legata a uno scopo specifico e che si applicano a farmaci che possono essere utilizzati per curare malattie rare o malattie mortali: l'*Accelerated Assessment*, la *Conditional Marketing Authorization*, l'*Authorization Under Exceptional Circumstances* e il *Compassionate Use*. Oltre a queste particolari modalità di approvazione, è importante citare il *PRIME* che è uno schema di valutazione di solito utilizzato prima dell'*accelerated assessment*. Le *Early access routes* non si escludono a vicenda; se per esempio il prodotto può beneficiare dello schema *PRIME* nella fase di sviluppo, successivamente esso può essere approvato tramite l'*Accelerated Assessment* o può ricevere dal CHMP, durante i *trials* clinici, un parere positivo sulla possibilità di utilizzare il *Compassionate Use* o se i dati non sono disponibili al momento dell'autorizzazione, può usufruire della *Conditional Marketing Authorization*.

Il *PRIME scheme* è un programma che viene utilizzato quando i pazienti affetti da patologie gravi sono privi di alternative terapeutiche o lo sviluppo del prodotto rappresenta un interesse rilevante per la salute pubblica; quindi, il *PRIME scheme* garantisce lo sviluppo di prodotti farmaceutici che curano un bisogno medico non ancora soddisfatto. Viene utilizzato su base volontaria

ed è caratterizzato da una solida collaborazione e da un dialogo precoce con gli sviluppatori del medicinale promettente per la cura di una particolare malattia. Questo tipo di collaborazione anticipata assicura l'ottimizzazione dei piani di sviluppo, la velocizzazione delle valutazioni e garantisce che il prodotto farmaceutico raggiunga tempestivamente i pazienti. Tramite questo programma, pertanto, l'Agenzia offre un'assistenza precoce e dinamica per ottimizzare la creazione di dati affidabili attinenti al rapporto tra i benefici e rischi. Il *PRIME* inoltre viene impiegato anche per agevolare le valutazioni riguardanti la possibilità di sottoporre il farmaco ad un *Accelerated Assessment* o ad altre *Early Access Routes*.

Questo programma può essere richiesto durante la fase di sviluppo del farmaco sulla base di evidenze cliniche preliminari e soprattutto le piccole e medie imprese (SMEs) possono beneficiare, in via eccezionale del *PRIME scheme*, sulla base dei risultati ottenuti dal primo studio sui volontari purché soddisfi un *unmet medical needs*. Se il prodotto soddisfa i requisiti per il *PRIME* allora l'EMA deve nominare durante la fase di sviluppo del medicinale il relatore del CHMP per garantire assistenza continua; inoltre vengono organizzati dei *kick off meeting* con il CHMP e con i gruppi multidisciplinari per fornire agli sviluppatori una guida per il piano di sviluppo e per la strategia regolatoria, infine il farmaco viene identificato preventivamente come candidato per l'*Accelerated Assessment*.

L'*Accelerated Assessment* è una *early route* per prodotti farmaceutici che rappresentano un grande interesse per la salute pubblica e per l'innovazione terapeutica e prevede che il prodotto sottoposto a questa *route* venga valutato in centocinquanta giorni (la procedura centralizzata prevede che l'autorizzazione è rilasciata entro duecentodieci giorni).

Sei o sette mesi prima dell'invio della domanda per l'AIC, lo sviluppatore deve notificare all'Agenzia l'intenzione di procedere con questa valutazione accelerata e in questo arco di tempo verrà organizzato un *pre-submission meeting* per discutere la proposta con i rappresentanti dell'EMA, con il relatore del CHMP e con gli esperti di altri comitati come il PRAC⁹⁷.

Durante questa riunione lo sviluppatore consegna i dati sul rapporto tra benefici e rischi e il *Risk Management Plan* (RMP); in caso di esito positivo,

⁹⁷ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

lo sviluppatore, due mesi prima dell'invio della domanda per l'AIC, fa richiesta per avviare questa particolare modalità di valutazione, dimostrando che il prodotto soddisfa un interesse rilevante per l'innovazione terapeutica e per la salute pubblica; oltre a ciò, lo sviluppatore deve provare di aver rispettato la *good manufacturing practice* e la *good clinical practice*. Infine, il CHMP prenderà una decisione valutando la richiesta, le motivazioni presentate e le raccomandazioni dei relatori; questa decisione però non influenza il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e nel *report* di valutazione, gli esperti elaborano un sunto delle ragioni per permettere l'utilizzo della *early route*. Nel caso in cui già in fase di sviluppo il prodotto è stato sottoposto al programma *PRIME* ed è stato identificato per essere sottoposto ad *accelerated assessment*, questa valutazione deve essere riconfermata prima della domanda per l'AIC.

La *Conditional Marketing Authorization*⁹⁸ invece è un *regulatory tool* che permette il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in assenza di dati clinici completi e assicura al paziente l'accesso tempestivo a prodotti che trattano patologie debilitanti o che mettono in pericolo la vita di un individuo o permette l'accesso a medicinali orfani; inoltre, questa procedura può essere utilizzata per fronteggiare una situazione di emergenza sanitaria (pandemia).

Questa tipologia di farmaci, per essere sottoposta alla *Conditional Marketing Authorization*, deve dimostrare il rapporto positivo tra benefici e rischi; il richiedente inoltre deve provare di essere capace di produrre dati più esaustivi dopo l'autorizzazione e deve provare che i vantaggi, che derivano dalla disponibilità immediata del prodotto, superino i rischi, in quanto dopo l'autorizzazione il richiedente è tenuto a fornire dati aggiuntivi.

Lo sviluppatore che vuole usufruire di questa procedura deve attivarsi tempestivamente, durante la fase di sviluppo del farmaco, per richiedere assistenza tramite i protocolli di assistenza o attraverso il programma *PRIME*;

⁹⁸ Da luglio 2006 a marzo 2017, trentacinque farmaci sono stati approvati tramite questa procedura dall'EMA di cui 17 sono farmaci orfani e il 34% delle autorizzazioni rilasciate con questa procedura sono state convertite in *standard marketing authorization* in un tempo medio di quattro anni, Federico Villa, (et.al.), *Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di EMA agli accordi negoziali particolari di AIFA*, in *Global and Regional Health Technology Assessment*, Vol. 2018:1-10.

inoltre, anche il CHMP durante la fase di valutazione del prodotto può proporre allo sviluppatore di utilizzare questa procedura.

L'autorizzazione rilasciata vale per un anno, rinnovabile, e dopo l'invio successivo dei dati addizionali può essere convertita nell'autorizzazione *standard* valida per cinque anni.

L'Autorizzazione all'immissione in commercio *Under Exceptional Circumstances*⁹⁹ viene rilasciata quando lo sviluppatore non è in grado di fornire dati completi per dimostrare il rapporto positivo tra i benefici e i rischi durante le normali condizioni di somministrazione e nemmeno dopo il rilascio dell'autorizzazione è possibile dimostrare questo rapporto poiché il farmaco, autorizzato con questa particolare modalità, deve trattare malattie rare, pertanto viene rilasciata per permettere ai pazienti un accesso tempestivo a quei farmaci per cui i benefici che derivano dall'accesso precoce sul mercato superino i rischi che derivano dall'inadeguatezza dei dati clinici; l'autorizzazione inoltre è valida per cinque anni ma il CHMP controlla ogni anno il rapporto tra benefici e rischi e l'autorizzazione all'immissione in commercio *Under Exceptional Circumstances* di solito non viene convertita in *standard*.

Il *Compassionate Use* permette l'utilizzo di medicine non ancora autorizzate e in fase di sviluppo in particolari circostanze e possono essere rese disponibili a gruppi di pazienti che hanno una malattia che non può essere trattata con esistenti terapie; questi programmi di uso compassionevole però vengono implementati e coordinati dagli Stati membri che stabiliscono le proprie regole e procedure¹⁰⁰; l'EMA infatti tramite il CHMP fa raccomandazioni per esempio identificando i pazienti, le condizioni per l'utilizzo, la distribuzione del prodotto oppure risponde alle questioni sottoposte dalle autorità nazionali competenti che, per le loro decisioni, devono tenere a mente quanto raccomandato dall'Agenzia.

Quando lo Stato membro vuole rendere disponibile un particolare prodotto in fase di sviluppo per l'uso compassionevole, l'autorità nazionale competente deve notificare questa scelta all'EMA e può richiedere un parere dal CHMP

⁹⁹ Da luglio 2006 a marzo 2017, trenta farmaci sono stati approvati dall'EMA attraverso la procedura *under exceptional circumstances*, ibidem.

¹⁰⁰ Articolo 83 Regolamento (CE) numero 726/2004.

riguardante la possibilità sulla sussistenza delle condizioni per il *Compassionate Use*; inoltre, il parere del Comitato non può essere richiesto dagli sviluppatori che devono coordinarsi prima con l'autorità nazionale competente. I farmaci non ancora autorizzati ma che sono oggetto di studi clinici o sottoposti alla valutazione del CHMP, per essere inclusi nel *Compassionate Use* devono essere distribuiti per il trattamento di una malattia cronica, gravemente debilitante o idonea a mettere in pericolo la vita del paziente non essendovi un trattamento terapeutico adeguato all'interno dell'Unione; inoltre il prodotto deve rientrare nei casi in cui deve o può essere richiesta la procedura centralizzata e deve essere utilizzato per trattare un gruppo ristretto di pazienti. L'uso compassionevole permette quindi ai pazienti che sono affetti da patologie gravi e che non usufruiscono di una adeguata risposta terapeutica alle cure, di avvantaggiarsi dell'accesso precoce a particolari tipologie di farmaci.

2.4.2 Il ruolo dell'EMA nella designazione e nella valutazione dei medicinali “orfani”

L'EMA è responsabile per la valutazione scientifica dei medicinali orfani nell'Unione Europea, in quanto la procedura centralizzata per questi particolari farmaci è obbligatoria, e ne facilita, attraverso degli incentivi, lo sviluppo. I prodotti denominati “orfani” sono particolari, in quanto volti a curare delle patologie rare¹⁰¹ per molto tempo trascurate dall'industria farmaceutica, dai ricercatori medici e dalla società. Proprio per questo sono state denominate “orfane” in quanto l'industria farmaceutica non aveva interesse a sviluppare delle cure per queste particolari malattie dato che colpiscono solo un numero ristretto della popolazione e non avrebbero ottenuto alcun vantaggio in normali condizioni di mercato. Lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici per queste particolari patologie richiede il superamento di sfide riguardanti la ricerca e la valutazione delle tecnologie sanitarie, pertanto lo sviluppo di questi prodotti comporta, per le imprese farmaceutiche, grandi costi da sostenere per la cura di un piccolo gruppo di pazienti.

Le malattie considerate “orfane” includono malattie rare e malattie tropicali neglette che non sono considerate prioritarie per la salute pubblica e pertanto le cure per queste patologie non vengono adeguatamente sviluppate. Attualmente, grazie alla regolamentazione sui farmaci orfani che prevede una serie di incentivi per le industrie che sviluppano nuovi trattamenti, il numero dei farmaci orfani, approvati a livello centralizzato è di gran lunga superiore a quanto autorizzato prima della legislazione su questi farmaci. Non esiste inoltre una definizione universale di malattia rara, però nell'Unione Europea, secondo il regolamento (CE) n.141/2000 sui medicinali orfani, una malattia è rara se la sua diffusione non supera cinque casi su diecimila persone; inoltre la maggior parte di queste patologie si manifesta durante l'infanzia anche se possono colpire a qualsiasi età e possono essere causate da alterazioni genetiche; inoltre una malattia può essere rara in un continente ma comune in un altro, come nel caso dell'anemia mediterranea o beta-talassemia che è rara

¹⁰¹ Nell'Unione Europea 30 milioni di persone sono affette da malattie rare, si rimanda a “Regulatory issues for orphan medicines: A review”, Maria Luisa Bouwman (et.al.), <<Health Policy and Technology >>Vol.9 (2020) p. 115.

negli Stati Uniti ma è frequente nelle regioni mediterranee. La mancanza di specifiche regolamentazioni per queste tipologie di malattie e la scarsità di esperti in questo ambito comporta dei ritardi nella diagnosi e difficoltà nell'accesso ai trattamenti.

Nell'Unione Europea la legislazione sui medicinali orfani è entrata in vigore a gennaio del 2000 con il regolamento (CE) n. 141/2000 che ha dato una definizione di farmaco "orfano" e malattia "rara" ed ha individuato dei criteri per assegnare ad un farmaco la designazione di "orfano"¹⁰² introducendo altresì degli incentivi economici per promuoverne la ricerca e lo sviluppo così da velocizzare la procedura centralizzata per l'AIC. Il regolamento inoltre ha istituito il Comitato per i prodotti orfani o *Committee for Orphan Medical Products* (COMP), composto da esperti provenienti da ogni Stato membro, uno nominato da Islanda e Norvegia, tre rappresentanti dei pazienti e altri tre rappresentanti nominati dalla Commissione. Il comitato si riunisce una volta al mese ed è responsabile per la valutazione¹⁰³ delle richieste inviate dagli *sponsor* per ottenere la designazione di "orfano" per il prodotto che intendono o stanno sviluppando per la cura di una malattia rara. La Commissione, entro trenta giorni, adotta una decisione in base alla valutazione del COMP.

In base all'articolo 3 del regolamento (CE) n.141/2000, un medicinale è qualificato come "orfano" se lo *sponsor*¹⁰⁴ riesce a dimostrare al Comitato che il farmaco *<<è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda, oppure che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno*

¹⁰² Il regolamento (CE) n.141/2000, considera "orfani" *<<alcune affezioni si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione di un medicinale destinato alla relativa diagnosi, profilassi o terapia siano recuperati con le probabili vendite; l'industria farmaceutica non sarebbe disposta a sviluppare il medicinale alle normali condizioni di mercato>>*.

¹⁰³ Di solito il comitato impiega novanta giorni per valutare i dati inviati dallo *sponsor*.

¹⁰⁴ L'articolo 2 del regolamento definisce *<<sponsor una persona fisica o giuridica, stabilita nella Comunità, che richieda oppure abbia ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un determinato medicinale>>*.

della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario e che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione>>.

La denominazione può essere ottenuta in qualsiasi fase dello sviluppo del farmaco ma deve essere assegnata prima di inviare la richiesta per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio; anche nel caso in cui il farmaco ottenga la designazione, ciò non dimostra che soddisfa gli *standards* di efficacia e sicurezza, requisiti essenziali affinché possa ottenere l'autorizzazione e che vengono valutati solo durante la procedura centralizzata dopo lo sviluppo del farmaco.

L'Agenzia inoltre aiuta gli *sponsors* a preparare la richiesta per ottenere la designazione di "orfano" tramite *pre-submission meetings* e dopo la designazione fornisce delle consulenze per lo sviluppo del medicinale orfano chiamate "*protocol assistance*" che permette agli *sponsors* di ottenere dall'Agenzia pareri, sempre gratuiti, sugli studi idonei a dimostrare la sicurezza, i benefici e la qualità del farmaco. Gli *sponsors* infine sono tenuti a inviare ogni anno al COMP dei *reports* sull'andamento dello sviluppo del prodotto fino a quando non fanno richiesta di AIC; inoltre, gli *sponsors* possono beneficiare di sovvenzioni dai programmi degli Stati membri e dell'Unione per supportare la ricerca e lo sviluppo e grazie ad uno speciale fondo della Commissione; nel momento in cui fanno richiesta per l'AIC, possono beneficiare di riduzioni tariffarie, che coprono i costi per la procedura centralizzata. Gli *sponsors*, inoltre, dopo lo sviluppo del medicinale orfano possono usufruire del *Conditional Marketing Authorization* o del *Compassionate Use* e lo sviluppatore, nel momento in cui fa richiesta di AIC, deve richiedere al COMP un parere per confermare lo *status* di "orfano", perché se rilasciata l'autorizzazione, lo *sponsor* può godere di dieci anni di esclusività di mercato all'interno dell'Unione.

2.4.3 *Post-marketing surveillance*

La valutazione positiva del CHMP è legata ai risultati dei *trials* clinici che dimostrano che i benefici di quel prodotto superano i rischi. I *trials* clinici coinvolgono un numero determinato e ristretto di pazienti che sono scelti attentamente, tenendo conto anche dell'età, monitorati sotto rigide condizioni, curati con il farmaco per un breve periodo di tempo e pertanto i *trials* non possono essere completamente attendibili in quando il farmaco, dopo l'autorizzazione, viene utilizzato per trattare un grande numero di pazienti, per un periodo di tempo più lungo, con la possibilità di interferenze con altri farmaci, per cui da queste circostanze possono emergere ulteriori effetti indesiderati che non si erano manifestati durante i *trials* clinici (*adverse drug reactions* o ADRs).

Nel 2012 la legislazione europea con il regolamento (UE) n.520/2012 ha introdotto un sistema di farmacovigilanza caratterizzato dalla collaborazione tra l'Agenzia, la Commissione europea, le autorità nazionali competenti e i *marketing authorization holders* a cui la disciplina comunitaria assegna ruoli e responsabilità nel monitoraggio della sicurezza del farmaco; inoltre sono state introdotte le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) che contribuiscono a facilitare l'attività di farmacovigilanza e che sono state sviluppate da esperti dell'EMA e delle autorità nazionali competenti. Nell'Unione Europea, pertanto, la farmacovigilanza è parte integrante del ciclo di vita del prodotto farmaceutico, infatti fin dalla richiesta per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, lo sviluppatore è tenuto a proporre una strategia di farmacovigilanza e dopo il rilascio dell'AIC le informazioni sulla sicurezza del farmaco vengono fornite attraverso varie fonti come i *reports* spontanei delle reazioni avverse al farmaco o attraverso il monitoraggio dei *real world data*, facendo ispezioni o attraverso *auditing*. Lo scopo dell'attività di farmacovigilanza è quello di promuovere la sicurezza durante la somministrazione del farmaco attraverso la diffusione di informazioni affidabili per la valutazione del rapporto benefici/rischi e per la diminuzione dei rischi; pertanto, lo scopo del sistema è quello di proteggere e promuovere la salute pubblica garantendo l'accesso nel mercato dell'Unione a farmaci che non producono effetti indesiderati rilevanti.

Insomma, la legislazione europea ha introdotto un approccio attivo, proporzionato al rischio e incentrato sul paziente con elevati livelli di trasparenza e collaborazione con la società civile.

All'interno dell'EMA è stato istituito il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) che è responsabile per la gestione di tutti gli aspetti legati al *risk management* e deve garantire che tutti i prodotti farmaceutici approvati e commercializzati nell'Unione Europea siano controllati in modo tale da massimizzare i benefici e minimizzare i rischi, inoltre il PRAC deve valutare tutti gli aspetti attinenti alla gestione dei rischi come il possesso, la valutazione, la comunicazione e la minimizzazione degli effetti indesiderati. Il Comitato è responsabile per il controllo dei prodotti farmaceutici non solo dopo il rilascio dell'autorizzazione ma anche prima, durante la fase di sviluppo, infatti è responsabile per la stesura e valutazione dei *post-authorization safety studies* (PASSs). Il comitato si riunisce ogni mese per la valutazione dei *Risk Management Plans* (RMPs), valuta in modo approfondito le questioni sulla sicurezza e sul rapporto benefici/rischi dei prodotti farmaceutici e può elaborare raccomandazioni su qualsiasi questione attinente alle attività di monitoraggio e ai sistemi di valutazione del rischio, incluso il monitoraggio della loro efficacia; le raccomandazioni emesse, inoltre sono valutate dal CHMP quando deve elaborare i pareri sui prodotti farmaceutici.

Una prima forma di monitoraggio è il *Risk Management Plan* (RMP) che deve essere prodotto dallo sviluppatore e inviato al PRAC durante la valutazione della richiesta per AIC e il suo scopo è quello di ridurre l'incertezza attinente alla sicurezza del prodotto successivamente alla commercializzazione, in quanto durante i *trials* clinici non tutti i rischi sono stati identificati e alcuni verranno individuati solamente dopo l'immissione in commercio.

Tramite il RMP, vengono pianificate le attività di gestione dei rischi, fornite informazioni sulla sicurezza del prodotto e vengono elaborate le pianificazioni di ulteriori studi *post-marketing* per apprendere la sicurezza e l'efficacia della medicina ("*pharmacovigilance plan*") e infine il RMP copre il *planning* e l'applicazione delle misure di riduzione dei rischi in questo modo viene richiesto al *marketing authorization holder* (MAH) di fornire

tutte quelle informazioni che aumentano la consapevolezza degli esperti sui potenziali rischi e di fornire una guida sulla gestione dei rischi.

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il sistema europeo di farmacovigilanza ha adottato una serie di misure per monitorare i farmaci commercializzati.

Le autorità nazionali competenti inoltre rivestono un ruolo fondamentale nell'incoraggiare e facilitare le segnalazioni a livello nazionale come le segnalazioni spontanee da parte dei pazienti e degli operatori sanitari; infatti queste categorie possono inviare le segnalazioni su effetti indesiderati sospetti, alle autorità nazionali competenti o al titolare dell'autorizzazione, queste segnalazioni poi vengono inserite nel database *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), gestito a livello centrale dall'EMA, che garantisce il monitoraggio sulla sicurezza e sull'utilizzo efficace dei farmaci nell'Unione e i pazienti e gli operatori sanitari di tutta l'Unione possono accedere alle informazioni contenute nel *database* in tutte le lingue parlate nell'Unione.

Un'altra modalità utile per monitorare la sicurezza dei farmaci sono i *real world data*, ovvero dati raccolti durante la normale pratica clinica che si differenziano dai dati raccolti e allegati per la richiesta di AIC, questi dati possono provenire da varie fonti come registri, *database* dei farmaci da prescrizione, cartelle cliniche elettroniche e monitorano più efficacemente la sicurezza e l'efficacia dei farmaci e per lungo tempo questi dati sono stati utilizzati per validare le decisioni attinenti all'attività di farmacovigilanza in quanto sono capaci di fornire una dettagliata anamnesi del pazienti. Infine, è importante menzionare anche il ruolo del *marketing authorization holder* nell'attività di farmacovigilanza in quanto è tenuto, dopo il rilascio dell'autorizzazione, a fornire valutazioni sul rapporto benefici e rischi, ad intervalli regolari di tempo.

Il PRAC può consigliare varie azioni in base ai risultati delle valutazioni sulla sicurezza o sulla gravità dell'impatto sulla salute pubblica; queste azioni contribuiscono a prevenire e ridurre l'offesa che può derivare dagli effetti indesiderati e garantiscono un uso sicuro del farmaco.

Il Comitato può raccomandare un aggiornamento delle informazioni sul prodotto come l'aggiunta di un particolare effetto indesiderato o

l'introduzione di un avvertimento sul foglio illustrativo o può proporre altre misure di riduzione del rischio come il controllo del dosaggio, la modifica dello *status* legale della medicina o la limitazione delle somministrazioni solo negli ospedali o presso particolari professionisti sanitari, infatti limitando l'accesso al prodotto si ridurrà il verificarsi di questi effetti; nei casi più seri invece il Comitato può raccomandare la sospensione della vendita o la revoca dell'autorizzazione.

Il sistema di farmacovigilanza ha un elevato livello di trasparenza, infatti, tramite il sito dell'EMA, il cittadino può accedere ad informazioni complete ed esaustive come il riassunto del RMP; inoltre, il sistema di farmacovigilanza è caratterizzato da una maggiore partecipazione della società civile alle riunioni dei comitati scientifici, attraverso vari gruppi che rappresentano i pazienti o gli operatori sanitari.

Questa partecipazione costituisce un valore aggiunto essendo attribuita ai cittadini un'opportunità di partecipare e contribuire alla sicurezza dei farmaci (in aggiunta ai *reports* spontanei sui ADRs)

2.5 Il rapporto tra l'EMA e le autorità regolatorie del farmaco europee

La rete europea di regolamentazione dei medicinali è caratterizzata dalla stretta collaborazione tra l'EMA, che rappresenta il fondamento della rete, la Commissione europea e le autorità nazionali competenti degli Stati membri come l'AIFA in Italia o *The Federal Institute for Drugs and Medical Devices* (BfArM) in Germania; ed è molto importante perché consente all'EMA di beneficiare degli esperti che provengono da tutta l'Unione, in questo modo vengono riunite tutte le competenze scientifiche reperibili per la regolamentazione dei medicinali.

La rete inoltre facilita la disponibilità di informazioni adeguate e incoraggia lo scambio di conoscenze, idee e migliori pratiche in modo tale da garantire *standards* più elevati di controllo e medicinali sicuri, efficaci e di alta qualità. In aggiunta i professionisti provenienti da tutti gli Stati membri, lavorando in stretta collaborazione con l'EMA, provocano vari benefici ai cittadini dell'Unione in quanto gli esperti condividono le risorse e coordinano la propria attività per disciplinare i prodotti farmaceutici in modo più efficiente ed efficace.

Pertanto, la rete garantisce certezze ai pazienti, agli operatori sanitari e all'industria e assicura *standards* uniformi e l'impiego delle migliori competenze disponibili, accelera lo scambio di informazioni su questioni importanti, quali la sicurezza dei medicinali e riduce l'onere amministrativo attraverso la procedura centralizzata di autorizzazione, contribuendo ad abbreviare il tempo necessario affinché i pazienti possano avere accesso ai medicinali.

Gli esperti europei, nominati dalle autorità nazionali competenti, partecipano alle attività dell'EMA in qualità di membri dei comitati scientifici e durante i gruppi di lavoro, in questo modo vengono mobilitate le migliori competenze per la valutazione dei medicinali, indipendentemente dalla sede degli esperti, infatti l'Agenzia incoraggia la formazione di gruppi di valutazione multinazionali per le domande iniziali di AIC, in questo modo l'uso ottimale delle risorse viene incentivato e viene incoraggiato lo scambio transnazionale. Le autorità nazionali competenti condividono con l'EMA delle informazioni

rilevanti per analizzarle insieme, infatti alcuni dati, come quelli attinenti alla sorveglianza dopo il rilascio dell'autorizzazione, come i possibili effetti indesiderati, le supervisioni delle sperimentazioni cliniche, le ispezioni per l'accertamento del rispetto delle buone pratiche cliniche, sono fornite dagli Stati membri e poi gestite a livello centrale dall'EMA in questo modo si riducono le duplicazioni di informazioni e si favorisce un sistema collaborativo.

Le autorità nazionali rimangono, comunque, competenti per le procedure che non ricadono in quella centralizzata.

2.5.1 L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)

L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), istituita con decreto legge n.269/2003 (articolo 48) ed operativa dal 2004, è un organismo di diritto pubblico, dotata di autonomia patrimoniale, organizzativa, finanziaria e amministrativa, che opera in collaborazione con le Regioni, con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), con le associazioni di pazienti, con i medici, con le società scientifiche e con le aziende farmaceutiche. È competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia ed opera in autonomia, trasparenza ed economicità sotto la direzione e vigilanza del Ministero della Salute e dell'Economia.

L'Agenzia è costituita da un Consiglio di Amministrazione, formato da un Presidente e quattro consiglieri, dal Direttore Generale, dal collegio dei revisori dei conti, da cinque dipartimenti tecnico-scientifici¹⁰⁵ e da un'area amministrativa. I processi di valutazione scientifica e l'attività negoziale connessa all'attribuzione del prezzo e alla rimborsabilità dei farmaci sono supportati dall'analisi di commissioni consultive tecnico-scientifiche, mentre il monitoraggio del consumo e la sicurezza dei farmaci e delle sperimentazioni cliniche sono gestite dagli osservatori.

All'interno dell'AIFA vi sono come organismi ausiliari due Commissioni tecnico-scientifiche: la Commissione tecnico-scientifica (CTS) e il Comitato prezzi e rimborsi (CPR). Il CTS svolge un'attività connessa alla domanda di autorizzazione dei nuovi medicinali (procedura nazionale e comunitaria) ed esprime un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità, il CPR invece svolge un'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci e alle determinazioni che vengono poi sottoposte alle valutazioni del CTS per il parere definitivo; inoltre l'AIFA si avvale, di due osservatori che sono: l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci (Osmed), che attua il monitoraggio di tutti i farmaci prescritti a carico del sistema sanitario nazionale (SSN) e trasmette mensilmente i dati alle Regioni e l'Osservatorio sulle sperimentazioni cliniche (OsSC) che assicura il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche in tutta Italia tenendone sotto

¹⁰⁵ I dipartimenti sono: Area pre-autorizzazioni, Area autorizzazioni dei medicinali, Area vigilanza *post-marketing*, Area strategica ed economia del farmaco e Area ispezioni e certificati.

controllo nel tempo l'andamento qualitativo e quantitativo, raccoglie ed elabora i dati degli studi clinici condotti utilizzando i medicinali e ne divulga i risultati attraverso pubblicazioni periodiche, disponibili anche on line.

L'Agenzia contribuisce alla tutela della salute attraverso la valutazione sulla sicurezza dei farmaci, garantisce l'equilibrio economico del sistema attraverso il rispetto del tetto di spesa farmaceutico programmato, promuove la ricerca indipendente sui farmaci e garantisce l'unitarietà sul territorio nazionale del sistema farmaceutico e infine assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure che riguardano farmaci innovati (come l'uso compassionevole). L'AIFA vigila e controlla le aziende per garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime attraverso le ispezioni, vigila sull'applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l'importazione, l'esportazione dei farmaci, vigila sul corretto funzionamento della gestione delle emergenze, controlla l'applicazione delle norme di buona pratica clinica (GCP) durante le sperimentazioni cliniche e assicura l'equivalenza del sistema ispettivo italiano con quello dei paesi dell'Unione Europea.

L'Agenzia fornisce anche un'informazione pubblica e indipendente, al fine di favorire un corretto uso dei farmaci, di orientare il processo delle scelte terapeutiche, di promuovere l'appropriatezza delle prescrizioni e di incentivare le sperimentazioni cliniche *no profit* atte a dimostrare il valore terapeutico aggiunto di nuovi farmaci rispetto a quelli disponibili attraverso l'utilizzo di un apposito fondo, cura l'applicazione delle direttive europee e la normativa nazionale sulle sperimentazioni cliniche, favorisce la ricerca internazionale e promuove il funzionamento dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica (OsSC).

L'Agenzia si occupa delle procedure nazionali ed europee per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC); l'AIC rilasciata con procedura nazionale ha validità solo in Italia, l'AIFA per rilasciare l'autorizzazione deve verificare, in collaborazione con il Comitato tecnico-scientifico e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la conformità della documentazione presentata dall'azienda alle norme di buona fabbricazione, deve controllare i componenti del prodotto (principio attivo e altri costituenti), deve verificare inoltre se i metodi di controllo impiegati dallo

sviluppatore siano soddisfacenti, deve valutare i dati, rilasciati dallo sviluppatore, riguardanti le caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche per verificare il rispetto dei requisiti di sicurezza ed efficacia; in aggiunta per i medicinali autorizzati con procedura nazionale, l'AIFA rende disponibili le relazioni pubbliche di valutazione (*Public Assessment Report*) sui dati delle prove farmaceutiche, precliniche e cliniche contenute nella documentazione che l'azienda presenta con domanda di AIC previa cancellazione di tutte le informazioni a carattere riservato.

Il sistema italiano di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale ed è disciplinato dal decreto ministeriale del 30 aprile 2015; in base all'articolo 14 del decreto ministeriale <<*Il sistema nazionale di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'Unione Europea. Il sistema nazionale di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse nell'uomo, derivanti sia dall'utilizzo del medicinale conformemente alle condizioni contenute nell'AIC sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione in questione, nonché alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.*>> e l'Agenzia <<*Attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza di cui al comma 1, valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta azioni regolatorie concernenti l'AIC¹⁰⁶...*>>. L'agenzia deve registrare tutti i sospetti effetti indesiderati che si verificano sul territorio nazionale e facilitarne la registrazione e la trasmissione delle segnalazioni alla banca dati europea; per realizzare questo compito l'AIFA collabora con le Aziende sanitarie locali, le aziende farmaceutiche, le Regioni e i policlinici universitari. L'Agenzia inoltre incoraggia i pazienti, i medici e gli altri operatori sanitari a segnalare le sospette ADRs e fornisce tempestivamente al pubblico importanti informazioni sulla farmacovigilanza; opera un

¹⁰⁶ Articolo 14 comma 2 decreto ministeriale 30 aprile 2015.

monitoraggio continuo delle reazioni avverse e del rapporto tra beneficio e rischio dei farmaci attraverso la rete negoziale di farmacovigilanza che collega tutti i responsabili della sorveglianza *post-marketing* delle ASL, delle Regioni e delle industrie farmaceutiche. Inoltre, l'agenzia aggiorna e mantiene il *database* nazionale delle segnalazioni delle reazioni avverse che si integra con la banca dati europea EudraVigilance e promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva di intesa con le Regioni, le società scientifiche e le strutture universitarie.

CAPITOLO III
L'AUTORITÀ REGOLATORIA DEL FARMACO
AUSTRALIANA:
LA THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION

3.1 Uno sguardo al sistema amministrativo australiano

Il diritto amministrativo in Australia è stato condizionato dalla tradizione giuridica di *common law* inglese, in particolar modo per la *judicial review* però, diversamente dalla tradizione giuridica inglese, la Costituzione australiana ha introdotto una divisione dei poteri volta a sostenere il ruolo delle corti e i limiti costituzionali della *judicial review*.

Il sistema giuridico australiano all'inizio è stato influenzato dalla *common law* inglese, sebbene con il tempo le corti australiane abbiano sviluppato una propria *common law*; inoltre, con l'*Australian Courts Act*, approvato dal parlamento britannico nel 1828, per molto tempo le leggi in vigore in Australia sono state quelle applicate nel Regno Unito. Con il passare degli anni però le assemblee legislative locali hanno iniziato ad acquisire sempre maggiore autonomia; invero esse hanno approvato alcune leggi, nonostante quelle adottate dal parlamento britannico prevalessero su quelle australiane, molto innovative per l'epoca anticipando di alcuni anni lo stesso Regno Unito, come il voto segreto con il *Victorian Constitution Act* nel 1855 (nel Regno Unito è stato introdotto nel 1872 con il *Ballot Act*) e il suffragio femminile attraverso il *Commonwealth Franchise Act* 1902 (nel Regno Unito è stato stabilito con il *Representation of the People Act* nel 1918). Il parlamento britannico approva nel 1901 il *Commonwealth of Australia Constitution Act* e sebbene sia stato adottato tramite legge britannica, è la prima Costituzione australiana. L'Australia infine ha ottenuto l'indipendenza legislativa dal governo britannico solo nel 1986 con l'*Australian Act*, approvato dal parlamento australiano e inglese che rimuove il previo consenso del parlamento inglese per l'approvazione delle leggi in Australia. Differenziandosi dagli Stati Uniti, l'Australia è priva di un *bill of rights* di rango costituzionale, infatti solo alcuni diritti vengono riconosciuti dalla

Costituzione; tuttavia viene riconosciuta ai principi costituzionali una tutela indiretta tramite la *common law* e le leggi; nel 2011 questa lacuna è stata colmata attraverso lo *Human Rights (Parliamentary Scrutiny Act)*, una carta dei diritti umani (basata sulla protezione a livello internazionale), che tutela tali diritti solo previo riconoscimento politico da parte del parlamento.

L'Australia è una federazione dal 1901, come sancito dalla Costituzione; i poteri sono distribuiti verticalmente tra il Commonwealth¹⁰⁷ e i singoli Stati¹⁰⁸.

Il potere legislativo viene esercitato da un parlamento federale, costituito dal Senato, dalla *House of Representatives*, e da sei parlamenti statali, tutti bicamerali eccetto il Queensland. A livello federale il potere esecutivo è rappresentato dalla Regina¹⁰⁹ ed è imputato formalmente al *Governor-General Queen's representative*, che agisce su *advice* del Consiglio esecutivo federale, ma il potere esecutivo viene di fatto esercitato dal Primo Ministro, tuttavia questa figura non è configurata nella Costituzione ed esiste grazie ad una tradizione politica non scritta; <<il sistema governativo australiano pertanto è un ibrido tra la forma di governo parlamentare di stampo inglese che opera nell'ambito di una costituzione scritta e tra un ordinamento di tipo federale di tipo statunitense basato sulla separazione dei poteri¹¹⁰>>.

Lo sviluppo del diritto amministrativo in Australia viene condizionato dalla tradizione giuridica di stampo inglese che afferma l'inconciliabilità tra la *common law* e un sistema analogo al diritto amministrativo sul modello francese, però la Costituzione del Commonwealth garantisce una tutela contro gli atti adottati dai pubblici ufficiali, attraverso l'introduzione di meccanismi per il sindacato giurisdizionale sull'esercizio dei poteri, peculiarità del sistema amministrativo; tuttavia lo sviluppo del diritto amministrativo è tuttora parziale e caotico. Dalla seconda metà del XX secolo

¹⁰⁷ Una sostanziale maggioranza dei delegati alla convenzione costituzionale del 1891 a Sydney accettò il nome di "Commonwealth of Australia" in quanto le colonie britanniche che divennero sei Stati non si univano in un unico paese per paura o dopo una guerra, ma per il bene comune.

¹⁰⁸ Gli Stati che formano l'Australia sono il New South Wales, il Queensland, il Northern Territory, il Western Australia, il South Australia, Victoria, l'Australian Capital Territory, e la Tasmania.

¹⁰⁹ La sezione 61 della Costituzione australiana stabilisce che il potere esecutivo è attribuito alla Regina.

¹¹⁰ Giulio Napolitano, Introduzione al diritto amministrativo comparato, Bologna: Il Mulino, 2020, p.150.

è ragionevole parlare in Australia di un corpo di leggi che vengono applicate dalle corti e dalle pubbliche amministrazioni.

Dal 1970 il “*New Administrative law package*” adottato a livello federale, segna la nascita di un sistema di diritto amministrativo che continua ad evolversi; come per il diritto amministrativo italiano, quello australiano riguarda *powers* e *discretion*, i primi riguardano i principi alla base dei quali il pubblico ufficiale esercita la propria autorità, la discrezione invece viene applicata dopo l’esercizio dei poteri; chi detiene il potere, infatti, è libero di scegliere tra una serie di possibili effetti come conseguenza del loro esercizio ma la libertà di esercitarli non è assoluta, bensì limitata dai “*principles of reason and justice*”¹¹¹.

Nel 1968 il Procuratore Generale del Commonwealth ha costituito *The Administrative Review Committee*, presieduta da Sir John Kerr per studiare i vari aspetti della *judicial review* sulle decisioni amministrative, per valutare che tipo di giurisdizione può essere esercitata per lo svolgimento del controllo giurisdizionale sulle decisioni amministrative prodotte nel rispetto della *Commonwealth law* e per vagliare la possibile introduzione di una nuova legislazione. Il *Committee* ha elaborato il *report*¹¹² nel 1971 dove il comitato ha ammesso che nei tempi moderni l’amministrazione deve sopportare il fardello dei poteri e dei doveri che le sono stati attribuiti, ma allo stesso tempo l’aumento dei poteri amministrativi comporta una contestuale assunzione di maggiori responsabilità per correggere gli errori amministrativi e l’esercizio improprio dei poteri amministrativi. Il Comitato pertanto ha considerato la possibilità di introdurre nel Commonwealth un sistema generale di diritto amministrativo e di istituire degli organi volti al controllo dei provvedimenti amministrativi. Il *report* è composto da due parti principali, nella prima parte viene valutato l’*administrative decision making* in Australia e vengono riportati in forma sintetica i lineamenti dei sistemi amministrativi oltreoceano, la seconda parte del *report* invece riguarda la percezione che ha il Comitato del sistema amministrativo ed in questa seconda parte vengono proposti dei suggerimenti per migliorare il sistema amministrativo; per

¹¹¹ Groves Matthew, H.P. Lee, “*Australian Administrative Law*”, Cambridge University Press, 2007, p.4.

¹¹² Parliamentary Paper n.144.

esempio viene consigliata l'istituzione di una *Commonwealth Superior Court* che ha competenza nella valutazione dei provvedimenti adottati dagli organi amministrativi, che deve giudicare solo sui motivi giuridici e non deve entrare nel merito delle decisioni amministrative, ha consigliato inoltre l'utilizzo di una procedura semplificata e l'avvio di un processo di codificazione, tramite uno "*statute*" che deve indicare le circostanze per cui si può agire di fronte alla corte, tra cui la negazione della *natural justice*, l'inosservanza delle procedure, eccesso di giurisdizione, eccessivi ritardi nell'adozione del provvedimento, peraltro è stato ribadito che una persona danneggiata da un provvedimento amministrativo, deve avere il diritto di agire per richiedere i motivi che hanno portato all'adozione del provvedimento. Tutte queste proposte infine sono state accolte e inserite in una serie di *acts* che formano il "*New Administrative Law package*" quali l'*Administrative Appeals Tribunal Act* o AAT (1975), l'*Ombudsman Act* (1976), l'*Administrative Decision (Judicial review) Act* o ADJR (1977) e il *Freedom of Information Act* o FOI (1982).

L'*Administrative Appeals Tribunal Act* o AAT viene considerata tra le più importanti e controverse tra le riforme¹¹³ apportate in ambito amministrativo ed ha portato all'istituzione dell'*Administrative Appeals Tribunal* (AAT) che può essere considerato un ibrido tra una corte indipendente e un'autorità amministrativa; è un tribunale indipendente con una giurisdizione generale per il riesame nel merito delle *administrative decisions* compresi i provvedimenti adottati dai ministri, dai pubblici ufficiali o da altri tribunali e in ogni caso decide riguardo la correttezza del provvedimento; le funzioni del *Tribunal* inoltre sono quelle di assicurare un ricorso <<*accessible, fair, just, economical, informal, quick and proportionate to the importance and complexity of the matter, promotes public trust and confidence in the decision-making of the Tribunal*¹¹⁴>>.

Con l'istituzione dell'*Administrative Appeals Tribunal*, il *decision-maker* è responsabile delle sue scelte non solo di fronte al governo ma anche nei confronti dei cittadini. L'AAT ha giurisdizione nell'esame sul merito su

¹¹³ Sir Anthony Mason, *Developments in Australian Administrative Law*, <<*Hong Kong Law Journal*>>, vol.28(1998), n.3, p. 381.

¹¹⁴ *Administrative Appeals Tribunal Acts* (1975) section n. 2A.

questione di fatto e di diritto ma non ha competenza per valutare tutte le decisioni amministrative adottate a livello federale; di fatto poi esercita funzioni che sono svolte da altri tribunali speciali; il vantaggio infatti nell'istituzione di un unico tribunale generico invece di più tribunali speciali è che il tribunale generale applica principi e procedure uniformi rispetto a quelli speciali, anche se i tribunali “*specialists*” possono fornire competenze specialistiche per affrontare questioni particolari rispetto al “*general tribunal*”.

L'*Ombudsman Act* (1976) ha portato alla costituzione degli uffici, in ogni Stato Federale, del difensore civico, che agisce d'ufficio o su istanza di terzi, esso detiene ampi poteri per il controllo dell'attività svolta dalla P.A., quali la possibilità di svolgere ispezioni negli uffici pubblici e la possibilità di acquisire documenti. Le funzioni del difensore civico, però, a seguito della privatizzazione di vari servizi pubblici avvenuta alla fine degli anni '90, si sono ridotte, nonostante ciò vi sono dei garanti di settore come il *Private Health Insurance Ombudsman* o il *Telecommunication Industry Ombudsman*. L'*Administrative Decisions (Judicial Review) Act* o ADJR ACT (1977) ha svolto un ruolo rilevante nel semplificare e chiarire i motivi e i rimedi per la *judicial review*, infatti disciplina i casi di impugnazione del provvedimento amministrativo e i motivi per cui si può agire davanti al giudice, per esempio l'ADJR ACT fa riferimento all'eccesso di potere, all'errore di diritto o all'irragionevolezza e il ricorrente deve dimostrare, per agire in tribunale, che il suo interesse è stato leso notevolmente dal provvedimento amministrativo e che il pregiudizio subito è diverso da quello di qualsiasi altro cittadino.

L'*Administrative Law Act* (1978) nella sezione numero due dà una definizione di *tribunal* che viene inteso come << *a person or body of persons who, in arriving at the decision in question, is or are by law required, whether by express direction or not, to act in a judicial manner to the extent of observing one or more of the rules of natural justice, but does not include a court of law or a tribunal constituted or presided over by a Judge of the Supreme Court; or a Royal Commission, Board of Inquiry or Formal Review*>>, questa definizione infatti può essere applicata anche ai ministri ed altri *public decision-maker* come gli uffici del difensore civico. Il tipo di funzioni svolte dai diversi *tribunals* varia, sono stati suddivisi in due categorie

cioè in “*court substitute*” e in “*policy-oriented bodies*”¹¹⁵; i “*court-substitute tribunals*” forniscono a ogni parte che si presenta dinnanzi ad essi un’opportunità di essere ascoltata, ne valutano attentamente le prove ed espongono alle parti i processi di ragionamento; i “*policy-oriented tribunals*” invece come l’*Australian Communications and Media Authority* o l’*Australian Securities and Investment Commission*, sono degli organi che sviluppano *policies* nei loro settori di competenza e forniscono consulenze al governo.

La classificazione sopra fornita però risulta generalizzata in quanto alcuni *tribunals*, come gli organi amministrativi o le autorità, sono principalmente *decision-makers*, altri come il *Patent and Trade Marks Attorneys Professional Standards Boards* sono organi consultivi, altri ancora detengono funzioni *quasi-legislative* come il *Reparation Medical Authority*, altri *tribunals* sono degli organi di revisione o possono svolgere funzioni investigative o funzioni di *law enforcement* come l’*Australian Crime Commission*, in altri casi possono svolgere funzioni di mediazione o di conciliazione.

I *tribunals* sono istituiti attraverso gli *statutes* e hanno una maggiore flessibilità per la loro composizione, per i loro poteri e per le loro funzioni; hanno competenza nella valutazione delle questioni sul merito, cioè riguardanti la possibilità che la decisione adottata sia corretta o meno. Alle corti federali o alla *High court*, invece, non è permesso di esercitare *non judicial powers*, tra cui le valutazioni sul merito, come sancito dalla Costituzione australiana.

I *tribunals* infine possono essere divisi, in base al numero di funzioni che svolgono, in “*specialist*”, “*generalist*” e “*multi-purpose*”; gli “*specialist tribunals*” hanno competenza entro un’unica *decision-making area* come il *Social Security Appeals Tribunals* (SSAT), istituito nel 1975 che dal 2015 è diventato una divisione dell’*Administrative Appeals Tribunal* (come l’*Independent Competition and Regulatory Commission* che opera nello Stato dell’ *Australian Capital Territory*). Con il tempo però gli *administrative tribunals* speciali sono stati accorpati al AAT. I “*generalist*” e “*multi-purpose*

¹¹⁵ *Australian Law Reform Commission Review of the Adversarial System of Litigation: Federal Tribunal Proceedings* (Issues Paper 24, 1998) par. 2.4

tribunals” invece hanno giurisdizione su tutti i diversi settori delle politiche di governo come il *Commonwealth Administrative Appeals Tribunal* (AAT), che si occupa di varie aree di competenza come la sicurezza aerea, la libertà di informazione o l’indennizzo sugli infortuni sul lavoro.

I “*multi-purpose*” invece si occupano sia di contenziosi tra privati come questioni attinenti al credito o alla locazione parallelamente alle controversie tra i cittadini e il governo come le autorizzazioni, le tasse e l’ambiente.

La giurisdizione degli “*specialist tribunals*” pertanto è limitata alle funzioni che le sono attribuite dagli *statutes* e di solito sono legate ad uno specifico settore come l’immigrazione invece quelli con “*general jurisdiction*” hanno una giurisdizione più ampia ma anche la loro è limitata ai poteri che gli sono stati conferiti dalla legge.

Inoltre, visto che i *tribunals* non sono *courts* la *doctrine of precedent* non viene applicata, pertanto le decisioni prese dal *tribunal* non diventano un *binding precedent*; nonostante ciò, poiché la coerenza e la prevedibilità sono al centro del buon processo decisionale amministrativo, le sentenze di un *tribunal* non dovrebbero essere ignorate.

Il rapporto tra le decisioni adottate dal *tribunal* e la pubblica amministrazione è problematico in quanto non vi è nessun accordo istituzionale per monitorare l’applicazione da parte delle agenzie della decisione dei *tribunals*, nonostante ciò, le decisioni adottate vengono applicate all’interno delle agenzie, infatti i pubblici ufficiali hanno accolto i principi del diritto amministrativo, tra cui il principio di legalità.

Storicamente il sistema di *common law* non richiedeva ai funzionari pubblici di motivare la scelta delle loro decisioni; attualmente però le sezioni numero 13 del *ADJR Act* e numero 28 del *AAT Act* hanno introdotto un obbligo di motivazione per il *decision-maker*, infatti quando la parte danneggiata dal provvedimento lo richiede, il *decision-maker* è tenuto a dichiarare gli accertamenti di fatto, con riferimento ai materiali su cui si basavano tali risultati e alle ragioni della decisione.

Con l’introduzione normativa dell’obbligo di motivazione anche la *common law* nel tempo ha iniziato a sviluppare *obligation to give reason*; le corti infatti con il passare del tempo hanno tentato di formulare un obbligo generale di

motivazione nonostante nel 1984 fosse stato respinto dalla *High Court of Australia* nel caso *Public Service Board of New South Wales v. Osmond*¹¹⁶.

Infatti, al quesito se i *decision-makers* siano tenuti a motivare il provvedimento amministrativo, lo *Chief of Justice* della *High Court* Gibbs ha ritenuto che la motivazione resa dopo una decisione non garantisca la *fairness* del provvedimento già emanato, infatti essa può essere soddisfatta garantendo procedure corrette per l'adozione del provvedimento.

Questa interpretazione è stata seguita anche in altri casi giurisprudenziali come per esempio nel caso “*Fayed*”¹¹⁷: qui la corte ha constatato che è più importante la fase antecedente alla produzione del provvedimento, cioè avere la possibilità, in qualsiasi fase del processo decisionale, di soddisfare la richiesta, piuttosto che avere l'opportunità di conoscere successivamente le ragioni alla base della decisione. Dopo il caso *Osmond* la giurisprudenza prevalente, a livello federale, rifiuta l'esistenza nel *common law* di un obbligo di motivare il provvedimento amministrativo.

Queste differenti considerazioni sull'obbligo dei *decision-makers* di motivare i provvedimenti, si riflettono anche al livello legislativo, infatti i parlamenti sia a livello federale che statale sono intervenuti per permettere ai cittadini lesi dalle decisioni amministrative di conoscere i motivi. Questo diritto e corrispettivo obbligo per il *decision-maker* si può rinvenire negli *administrative statutes* o in specifiche leggi di settore per esempio nell'*AAT Act*. L'obbligo di motivazione che deriva dagli *statutes* è legato ai provvedimenti che possono essere controllati dai *tribunals*, infatti l'accesso agli *appellate tribunals* o alle *courts* può essere ostacolato se non sono accessibili le ragioni che hanno portato alla decisione. Gli *statutes* generalmente non richiedono che il *decision-maker* debba motivare le ragioni di ogni decisione al momento in cui è resa, ma la legge attribuisce alle persone lese dal provvedimento la possibilità di richiederne i motivi e l'obbligo di motivazione con una specifica richiesta.

Nella sezione 13 dell'*ADJ Act* viene indicato che il *decision-maker*, dopo aver ricevuto la richiesta di motivazione, è tenuto a rispondere entro ventotto

¹¹⁶ 1986) 159 CLR 656.

¹¹⁷ R v Secretary of State for Home Department; Ex parte Mohammed Fayed [1996] EWCA Civ 946.

giorni, analogamente la legge indica tutti gli elementi richiesti per soddisfare il dovere di motivazione; per esempio, il *decision-maker* è tenuto a fornire i fatti e i materiali che hanno permesso l’emanazione del provvedimento. Quest’obbligo di motivazione inoltre è previsto in disposizioni legislative specifiche: con gli anni infatti sono state emanate una serie di leggi che espressamente hanno conferito il diritto ad ottenere le motivazioni di una decisione come per i provvedimenti che riguardano l’ambiente, ad esempio l’*Environmental Protection and Biodiveristy Conservation Act* del 1999 nella sezione 77 obbliga la P.A. a motivare le proprie decisioni in presenza di una *controlled action*¹¹⁸.

Nel 1982 l’Australia ha adottato il *Freedom of Information Act (the Commonwealth FOI Act)*, che costituisce l’elemento finale del “*New Administrative law package*”; attraverso questa legge, influenzata dal FOI statunitense, è stata riconosciuta libertà di accesso ai documenti amministrativi per verifiche di correttezza dei dati, senza necessità di motivare la richiesta.

Il *FOI Act* inoltre migliora per i cittadini il funzionamento della legalità integrandola con una forma più diretta di trasparenza e affidabilità del *decision making process*, esso inoltre fornisce un contributo sostanziale alla riservatezza delle informazioni permettendo l’accesso e in seguito la correzione dei *personal records*, tenuti dalle agenzie federali. La pubblica amministrazione può sempre negare l’accesso ai documenti perché mantiene un margine di discrezionalità, anche se il *FOI Act* ne incoraggia la pubblicazione, infatti, le ipotesi di diniego per l’accesso devono essere motivate da ragioni legate all’interesse pubblico o dal danno che deriverebbe all’interesse pubblico in caso di consultazione.

Il *Commonwealth FOI Act* si basa su tre elementi: la trasparenza, che è essenziale per disincentivare la corruzione o altri crimini commessi a livello governativo; una maggiore partecipazione pubblica e la possibilità di modificare delle informazioni personali che non sono corrette o ingannevoli.

¹¹⁸ Un’azione è controllata se potrebbe avere un impatto significativo su una questione di rilevanza ambientale nazionale.

Il FOI inoltre ha individuato un diritto di accesso universale ai documenti della pubblica amministrazione, nonostante esistano delle eccezioni a questo diritto giustificate dalla protezione di un *essential public interest* o dalla protezione di interessi privati o economici di quelle persone nel rispetto delle quali le informazioni vengono raccolte e tenute dalle *public authorities*. Il FOI riguarda un diritto generico all'accesso ai documenti piuttosto che alle informazioni possedute dalle P.A.

Per esempio, la sezione n.8 del FOI richiede che il ministro responsabile per un'agenzia sia tenuto a pubblicare e ad aggiornare le informazioni che riguardano le funzioni e i documenti dell'agenzia; la sezione n.9 invece stabilisce che un'agenzia debba facilitare eventuali ispezioni promosse da altre agenzie.

Durante gli anni '90 furono approvate varie leggi per migliorare l'efficienza amministrativa come il *Commonwealth Authorities and Companies Act* (1997) che stabilisce un regime di responsabilità per le P.A. e le società pubbliche; il *Public Service Act* (1999) che stabilisce i doveri etici e i valori alla base del servizio pubblico, oltre che la necessità per le agenzie di formulare la carta dei servizi; il *Public Governance, Performance and Accountability Act* (2003) ha istituito un sistema di *governance* e di responsabilità tra le varie P.A., introducendo inoltre elevati *standards* di *performance* e modalità per gestire adeguatamente le risorse pubbliche, nonostante ciò però il diritto amministrativo australiano rimane di fonte giurisprudenziale.

3.2 Il bilanciamento tra la tutela della salute e dell'impresa nella legislazione farmaceutica

Sebbene l'Australia rappresenti solo una piccola porzione del mercato globale farmaceutico, il sistema sulla regolamentazione dei prezzi dei farmaci rappresenta un modello per i governi oltreoceano che cercano di limitare la spesa farmaceutica ed è un esempio dell'autonomia nazionale nella vendita delle *public health priorities*.

La legislazione farmaceutica, caratterizzata da equità, efficienza, contenimento dei costi e controllo sui prezzi, ha lo scopo di garantire la sicurezza dei prodotti farmaceutici attraverso controlli efficaci, di consentire ai cittadini un accesso paritario ai medicinali, di tutelare la concorrenza tra le varie imprese e di promuovere l'innovazione tecnologica. Pertanto, la legislazione australiana nel settore farmaceutico ha la finalità di bilanciare due interessi contrapposti che sono l'interesse economico delle società farmaceutiche e l'interesse del governo a tutelare la salute pubblica attraverso la vendita, ad un prezzo accessibile, di farmaci sicuri ed efficaci.

La regolamentazione dei prodotti farmaceutici è divisa tra la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) che gestisce il controllo sulla sicurezza dei prodotti e tra la sezione farmaceutica del *Department of Industry* che sponsorizza programmi per lo sviluppo delle imprese farmaceutiche. Il TGA garantisce la vendita di prodotti medicinali che soddisfano elevati *standards* di qualità, di sicurezza e di efficacia e le sue attività devono essere conformi agli obiettivi delle politiche farmaceutiche che stabiliscono che l'industria farmaceutica deve essere libera da qualsiasi e non necessario *regulatory burdens*; il TGA in effetti agisce in collaborazione con le imprese farmaceutiche sebbene questa sia una *partnership* abbastanza recente, infatti prima negli anni '90 il TGA aveva assunto una posizione in netta contrapposizione con gli esponenti delle imprese farmaceutiche, tant'è che questo approccio era stato ampiamente criticato dall'*Australian Manufactures Association* in quanto alcuni esponenti dell'Autorità regolatoria erano diffidenti nei confronti delle imprese, infatti gli *sponsor* erano visti dagli esponenti dell'TGA come avversari piuttosto che come collaboratori che condividono la maggior parte degli obiettivi prefissati dall'autorità

regolatoria; d'altra parte gli esponenti del TGA erano visti come protettori della sicurezza pubblica piuttosto che come protettori della salute e del *welfare*.

Il sistema sulla regolazione dei medicinali è stato predisposto per rispondere a delle problematiche in materia di sanità pubblica ed è iniziato negli anni '50 con la decisione di testare la qualità delle medicine che erano considerate necessarie per tutelare la salute pubblica; nel 1961 il Dott. William McBride pubblicò una lettera su "The Lancet" sulla constatazione della teratogenicità causata dall'assunzione della talidomide. La vicenda della talidomide evidenziò che le valutazioni sulla qualità del prodotto non erano sufficienti per prevenire questa tipologia di tragedia. Successivamente il governo australiano ha introdotto, a seguito di questo incidente, un sistema di valutazione dei farmaci più rigido ed un monitoraggio *post-marketing*, infatti dopo alcuni anni, la legislazione farmaceutica ha compreso una serie di controlli per soddisfare i bisogni per la salute pubblica, per garantire un accesso rapido ai farmaci e per offrire protezione da prodotti inefficaci e insicuri.

Storicamente, in Australia la regolamentazione del settore farmaceutico è caratterizzato dalle contrattazioni tra il *Department of Health*, le associazioni che rappresentano l'industria farmaceutica e gli operatori sanitari, con il tempo è aumentata la partecipazione nel processo di regolamentazione di altri soggetti, portatori di interessi differenti, come le organizzazioni dei consumatori, le associazioni di assistenza per i pazienti e i gruppi che rappresentano la comunità di ricerca e di sviluppo, ciò ha comportato una maggiore interazione a livello politico.

Alla fine degli anni '80 infatti l'Australia ha abbandonato <<la versione protezionista del *Keynesian welfare state*¹¹⁹>> per favorire un modello neoliberale caratterizzato dal libero mercato. Fino agli anni '80 il *Department of Health* aveva esercitato un'predominio nell'industria farmaceutica grazie alle operazioni di accordo sui prezzi e grazie alle attività svolte dalla TGA; alla fine degli anni '80 però il governo australiano, preoccupato per il futuro

¹¹⁹ Hans Lofgren, Rebecca de Boer, Pharmaceuticals in Australia: Developments in regulation and governance, <<in *Social Science and Medicine*>>, Vol. 58 (2004), n.12, p. 2398.

della produzione legata all'innovazione tecnologica e condizionato dalle pressioni fatte dal *Department of Industry* sull'adozione di una regolamentazione *business friendly* e dalle richieste per una maggiore coerenza regolatoria e per un maggiore coordinamento nel settore, iniziò ad avviare un processo di riforme dell'attività regolatoria. Nasce così nel 1987 il *Factor (f) program*, avviato dal *Department of Industry* per incoraggiare gli investimenti nella produzione, nelle esportazioni e nei programmi di ricerca e sviluppo.

Le continue riforme portarono inoltre alla nascita nel 1999 del *National Medicines Policy* (NMP). Il NMP è frutto anche, di due risoluzioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con le quali i governi venivano sollecitati a sviluppare una regolamentazione nazionale sui farmaci. Il NMP ha lo scopo di migliorare la salute di tutti i cittadini australiani, garantendo ai consumatori un accesso tempestivo al prodotto; esso stabilisce un *framework* basato sulla collaborazione tra gli Stati federali, il Commonwealth, gli operatori sanitari, i rappresentanti dell'industria farmaceutica e dei pazienti per garantire una risposta terapeutica di qualità ai bisogni delle persone e assicurarne un accesso universale ai servizi sanitari di base.

La finalità del NMP inoltre è quella di superare i conflitti tra le principali parti interessate, infatti ha contribuito alla formazione di una rete di scambi formali e informali, volti all'introduzione di una collaborazione tra le agenzie federali, le imprese farmaceutiche, gli operatori sanitari e consumatori per promuovere gli obiettivi della legislazione ed ha fornito una maggiore definizione dei ruoli e delle responsabilità dei singoli.

la *National Medicines Policy* in aggiunta ha individuato quattro differenti requisiti che la regolamentazione farmaceutica deve soddisfare, quali: l'accesso tempestivo ai farmaci di cui i cittadini australiani hanno bisogno ad un prezzo sostenibile; le medicine devono soddisfare adeguati *standards* di qualità, sicurezza ed efficacia, si deve garantire un *quality use of medicines* (QUM) e infine bisogna mantenere un'industria farmaceutica responsabile e vitale. Per realizzare il primo requisito del NMP ovvero, <<*timely access to medicines that Australians needs, at a cost individuals and the community*

can afford>>¹²⁰, la legislazione australiana ha introdotto il *Pharmaceutical Benefit Scheme* (PBS), ovvero un sistema caratterizzato dalla collaborazione tra il governo e le industrie farmaceutiche per stabilire il prezzo di vendita che di solito risulta più basso di quello di mercato. In questo modo vi è collaborazione tra i regolatori e le imprese farmaceutiche, infatti lo scopo del PBS è quello di <<... *to secure a reliable supply for pharmaceutical products at the most reasonable cost to Australian taxpayers and consumers*¹²¹>>.

L’Australia ha pertanto un sistema universale di agevolazioni, infatti il PBS consuma il 14% della spesa del servizio sanitario ed attraverso questo schema, il governo interviene per limitare i costi sulla salute, nel 2000, infatti, l’Australia ha speso 292 dollari australiani a persona per il servizio farmaceutico comparato alla spesa farmaceutica degli Stati Uniti che è di 541 dollari pro capite¹²².

Il PBS è un programma di fondi che favorisce inoltre la collaborazione tra il governo e gli esponenti delle imprese farmaceutiche nonostante la persistenza di tensioni tra le due parti in quanto portatori di interessi differenti e contrastanti: il governo vuole garantire sul mercato la presenza di prodotti efficaci, sicuri ed economicamente vantaggiosi, mentre i rappresentanti dell’industria vogliono massimizzare i profitti.

All’inizio il PBS comprendeva un elenco di specifici medicinali classificati come “*disease preventing and life saving*”, che sarebbero stati rilasciati gratuitamente a tutti i cittadini, infatti lo scopo dell’PBS, fin dall’inizio, è stato quello di migliorare la salute dei cittadini garantendo per loro l’accesso a medicine necessarie e *life-saving*, prima gratuitamente poi ad un prezzo accessibile. L’Australia ha introdotto il *Pharmaceutical Benefit Scheme* nel 1948 ma riguardava solo poche prescrizioni a causa dell’opposizione degli operatori sanitari, allora nel 1953 con il *National Health Act*, il PBS è stato modificato ed ha introdotto una lista di 139 *life-saving and disease preventing drugs*, gratuite per tutta la comunità, da quel momento il numero dei farmaci

¹²⁰ Steve Morgan (et.al.), *Balancing health and industrial policy objectives in the pharmaceutical sector: Lessons from Australia*, <<in *Health Policy*>>, V.87 (2008), n.2 p.136.

¹²¹ Donald J. Wright, *The Drug Bargaining game: pharmaceutical regulation in Australia*, <<*Journal of Health Economics*>> V.23 (2004), n.4 p. 788.

¹²² Stephen J. Duckett, *Drug Policy down under: Australia’s Pharmaceutical Benefit Scheme*, <<*Health Care Financing Review*>>, V.25 (2004), n.3, p. 55.

compresi nella lista è aumentato ed oggi l'elenco comprende l'80% dei farmaci erogati e include la maggior parte dei farmaci prescritti infatti i farmaci da banco (OTC) non godono del PBS *scheme* e la maggior parte è utilizzata per il trattamento di malattie del sistema cardiovascolare (30% di tutte le prescrizioni). Il PBS inoltre soddisfa i criteri di equità, efficienza, qualità e accettabilità infatti lo schema minimizza le barriere finanziarie per garantire un accesso equo a tutta la collettività per i farmaci e assicura che tutti i nuovi farmaci siano sottoposti ad una valutazione economica prima di essere inseriti nella lista, infatti tutti nuovi farmaci che devono essere inseriti nell'elenco devono essere sottoposti alla valutazione sulla *cost-effectiveness*. A partire dal marzo 1960, i farmaci inseriti nella lista non sono stati più distribuiti gratuitamente, infatti i beneficiari erano tenuti a pagare cinquanta centesimi per ogni farmaco acquistato che era coperto dal PBS e con il tempo il costo della compartecipazione è aumentato, per esempio negli anni '90 i pensionati, che beneficiano di un trattamento agevolato, dovevano pagare un costo di 2.50 dollari australiani per ogni prescrizione; da gennaio 2021 il *co-payment* è di 41.30 dollari australiani per i beneficiari generici e 6.60 dollari australiani per i pensionati, naturalmente il governo copre il resto del prezzo del prodotto. Per esempio per il trattamento della leucemia mieloide cronica, il prezzo di mercato del principio attivo "Imatinib 400 mg" è di 937.83 dollari, in questo caso il beneficiario generico paga solo 41.30 dollari e il governo il rimanente, ovvero 896.53 dollari¹²³. Il governo inoltre incentiva l'acquisto, da parte dei cittadini, di farmaci generici rispetto a quelli di marca infatti se un farmaco, inserito nella lista, viene prodotto da più case farmaceutiche, il farmacista è tenuto a vendere quello generico, infatti se gli equivalenti generici sono disponibili, il PBS coprirà solo il costo del prodotto con il prezzo più basso. Se il consumatore vorrà acquistare quello "*branded*" dovrà pagare un costo aggiuntivo (*brand premium*) per lo specifico prodotto sostituibile, insieme al *co-payment*, ciò viceversa non avviene se nella prescrizione sono indicate le motivazioni per cui il paziente deve essere trattato con quello specifico *branded product*.

Inoltre se il consumatore acquista molti medicinali inseriti nella lista e pertanto supera un determinato tetto di spesa all'anno, può fare richiesta per

¹²³ <https://www.pbs.gov.au/info/healthpro/explanatory-notes/front/fee>

il PBS *Safety Net*, che protegge i consumatori dall'impatto cumulativo dei *co-payments*, infatti se il paziente, per acquistare i farmaci inseriti nell'elenco, ha speso in un anno un certo ammontare, che nel 2021 per il paziente generico è pari a 1,497,20 dollari e per il pensionato ammonta a 316.80 dollari¹²⁴, allora può richiedere una PBS *Safety Net Card* che riduce ulteriormente i prezzi dei prodotti. I pazienti generici che ottengono la *Safety Net Card* pagano per ogni medicina nella lista 6.60 dollari, ai pensionati invece le medicine vengono vendute gratuitamente.

La valutazione attinente all'inserimento nella lista del prodotto è eseguita dal *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* (PBAC), un organo indipendente di esperti, nominati dal governo, che include dottori, operatori sanitari, rappresentanti dei consumatori e economisti sanitari, che si riunisce tre volte l'anno e fornisce al ministro della salute le raccomandazioni sull'inserimento di un prodotto farmaceutico nella lista del PBS. Il PBAC inoltre ha una funzione rilevante nella decisione finale, infatti il ministro non può produrre la decisione finale riguardo l'inserimento nella lista di un medicinale senza la raccomandazione positiva del PBAC ed è raro che il ministro rigetti una raccomandazione positiva. Il PBAC quando valuta il possibile inserimento del prodotto nella lista, valuta i dati che hanno permesso al farmaco di ottenere l'AIC in Australia, riguardanti l'efficacia clinica e la sicurezza. Il PBAC si differenzia dalla valutazione svolta dal TGA¹²⁵ perché esamina il rapporto *costo-efficacia*; dal 1993 la decisione di inserire un farmaco nel PBS *scheme* non è legata solo all'efficacia del farmaco ma deve superare un giudizio sul *cost-effectiveness*, le linee guida ufficiali, infatti, stabiliscono che un farmaco, approvato dal TGA, viene inserito nella lista se è considerato necessario per la prevenzione, per il trattamento di una condizione medica significativa non ancora coperta o non adeguatamente coperta dai farmaci inseriti nella lista ed ha superato la valutazione sull'*cost-effectiveness* o è più efficace di un farmaco già inserito nella lista volto al trattamento della stessa patologia.

¹²⁴ La soglia *PBS Safety Net Thresholds* è quella che si raggiunge in un anno e si azzerà il primo gennaio e non comprende i farmaci *branded* se sono sostituibili con un prodotto meno costoso.

¹²⁵ Il TGA non decide sull'inserimento dei prodotti farmaceutici nella lista del PBS ma si occupa solo dalla valutazione dei farmaci per il rilascio dell'autorizzazione alla vendita, infatti le valutazioni del PBAC si verificano successivamente al rilascio dell'autorizzazione.

Per provare il *cost-effectiveness* del prodotto, lo *sponsor* deve presentare al PBAC i dati sul rapporto costo-efficacia, di solito sulla base di controlli randomizzati comparato ai dati di un prodotto simile, infatti la valutazione sul costo-efficacia ha l'obiettivo di garantire il valore economico e la convenienza nella spesa farmaceutica del governo, infatti nella lista del PBS non vi sono farmaci la cui efficacia è più bassa rispetto ai costi.

il *quality use of medicines* (QUM) , è il terzo requisito prefissati dal *National Medicines Policy* volto a promuovere l'utilizzo di prodotti farmaceutici di qualità, la scelta di medicine adeguate per il trattamento delle terapie e l'utilizzo sicuro dei farmaci; questa *policy* può coinvolgere una serie di strategie, tra cui programmi a scopo educativo, infatti il governo ha elaborato la *policy* farmaceutica intervenendo in ogni momento nella catena di distribuzione del farmaco con iniziative che coinvolgono gli operatori sanitari che prescrivono il farmaco, i farmacisti che li dispensano ed i consumatori. Per mantenere invece un'industria *responsible and viable* , ultimo requisito del NMP, bisogna combinare e sviluppare una serie di strategie economiche e introdurre incentivi per specifici settori, l'Australia infatti ha implementato una serie di progetti volti a favorire l'investimento in programmi di ricerca e di sviluppo, la ricerca di infrastrutture, agevolazioni fiscali, capitale di rischio e programmi di importazione e esportazione. Il *Pharmaceutical Industry Development Program*, adottato dal governo australiano nel 1987, rappresenta la prima iniziativa governativa volta a incoraggiare la crescita dell'industria farmaceutica ed ha permesso di avviare attività di ricerca e sviluppo volti alla realizzazione di prodotti di alta tecnologia. Il programma è stato un meccanismo di supporto in favore dello sviluppo industriale farmaceutico. Con il tempo si sono susseguiti altri programmi volti ad incentivare le industrie farmaceutiche come il PIIP, *Pharmaceuticals Industry Investment Program* (1999-2004), sempre con l'intento di promuovere nuovi investimenti nella produzione farmaceutica e nelle attività di ricerca e di sviluppo e come per il *Factor (f) Program*. Il PIIP aveva l'obiettivo di compensare gli *sponsor* dei prodotti inseriti nel PBS, attraverso l'applicazione di prezzi più elevati per i farmaci, in cambio però le imprese dovevano avviare ulteriori programmi di produzione, di ricerca e sviluppo. La *Pharmaceutical Industry Action Agenda* (2001) invece è un *framework*

costituito da sedici programmi specifici volti ad aumentare la posizione dell'Australia nell'industria farmaceutica globale e a facilitare la collaborazione tra l'industria farmaceutica e il governo con l'obiettivo comune di promuovere uno sviluppo economico sostenibile per le imprese farmaceutiche.

Il NMP, pertanto, è molto importante perché riconosce nella legislazione farmaceutica l'obiettivo di garantire e proteggere la vitalità delle imprese e pertanto rappresenta un'apertura del governo verso una posizione *business friendly*; infatti, la sostanza del NMP si manifesta attraverso le contrattazioni con i *working parties* e i comitati. Nel 1991 è stato istituito l'*Australian Pharmaceutical Advisory Council (APAC)*¹²⁶, costituito da operatori sanitari, scienziati e rappresentanti dei consumatori, che ha introdotto un meccanismo di costruzione del consenso e rappresenta un modello di interazione tra gruppi portatori di interessi differenti, ciò ha consentito di beneficiare, nel processo di costruzione del consenso, di risorse uniche. In questo processo di costruzione del consenso, alcuni gruppi sono portatori di un limitato numero di interessi come la *Pharmaceutical Guild of Australia* che si occupa maggiormente della regolazione sulla remunerazione dei *community pharmacists* e *Medicines Australia*, che rappresenta l'industria, e che partecipa in ogni aspetto della regolamentazione farmaceutica, invece i rappresentanti dei pazienti, dei consumatori e degli operatori sanitari sono portatori di interessi più ampi.

¹²⁶ L'APAC è stata attiva fino al 2006.

3.3 Le funzioni e la struttura interna del TGA

La *Therapeutic Goods Administration* è stata istituita nel 1989 dal *Therapeutic Goods Act* per l'implementazione della *National Medicines Policy*, infatti, l'Autorità regolatoria australiana protegge la salute e il benessere della comunità attraverso la regolamentazione ed il monitoraggio dei prodotti medicinali; altresì garantisce ai cittadini l'accesso, entro un tempo adeguato, ai vantaggi terapeutici. Le funzioni più importanti svolte dal TGA sono il rilascio dell'autorizzazione per la vendita dei “*therapeutic goods*” e il monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci attraverso l'utilizzo di informazioni provenienti da segnalazioni volontarie effettuate da diversi soggetti come gli operatori sanitari, le autorità regolatorie oltreoceano e gli *sponsors*, portatori di un obbligo di segnalazione nei confronti dell'autorità in quanto i medicinali da loro prodotti, devono soddisfare adeguati *standards* di qualità; infine per lo svolgimento delle attività regolatorie, il TGA impone il pagamento di tasse che sono proporzionate al livello di servizio richiesto.

Gli strumenti utilizzati dall'autorità australiana, pertanto, sono simili a quelli utilizzati dalla maggior parte delle agenzie regolatorie, infatti effettua valutazioni scientifiche, svolge ispezioni per valutare la conformità alle *Good Manufacturing Practice (GMP)* e conduce attività di *post-marketing*; il TGA, però, si differenzia dall'*European Medicines Agency*, in quanto durante la fase di sviluppo del prodotto, diversamente dall'EMA, l'Autorità australiana controlla che i *trials* clinici siano condotti nel rispetto degli *standards* internazionali di *Good Clinical Practice (GCP)* e non valuta i medicinali ad uso veterinario che sono regolati invece dall'*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority*.

Il TGA è parte dell'*Australian Department of Health*, ed è costituita da undici *regulatory branches* e uno legale, raggruppati in tre divisioni: *Medicines Regulation Division*, *Medical Devices and Product Quality Division* e *Regulatory Practice and Support Division*. Il TGA, inoltre, si avvale di sette¹²⁷ *statutory advisory committees*, istituiti dal *Therapeutic Goods*

¹²⁷ *Advisory Committee on Biologicals (ACB)*, *Advisory Committee on Chemical Scheduling (ACCS)*, *Advisory Committee on Complementary Medicines (ACCM)*, *Advisory Committee on Medical Devices (ACMD)*, *Advisory Committee on Medicines (ACM)*, *Advisory Committee on Medicines Scheduling (ACMS)* e *Advisory Committee on Vaccines (ACV)*.

Regulations del 1990, che possono essere consultati per fornire un parere indipendente su specifiche questioni tecniche o scientifiche; la maggior parte dei componenti viene nominata dal ministro della salute e devono avere una competenza nel campo scientifico, chimico o medico. I comitati indipendenti poi, si discostano dagli esperti del TGA perché non applicano il *Therapeutic Goods Act* del 1989, infatti le informazioni rilasciate durante le riunioni dei comitati non vengono rese immediatamente pubbliche ma bisogna attendere la pubblicazione del *Public Assessment Report*, mentre i dettagli generali riguardanti la questione valutata dal comitato sono resi pubblici subito dopo l'incontro. Tra i comitati, quello più importante è l'*Advisory Committee on Medicines* (ACM) che fornisce al Ministro e al TGA un parere scientifico e indipendente sulla sicurezza, qualità ed efficacia dei prodotti farmaceutici sia durante la fase *pre-marketing* sia durante la vigilanza *post-marketing*. L'Autorità regolatoria australiana, pertanto, per essere un *leading regulator*, si avvale di uno *staff* di esperti interni ed esterni, dotati di un giusto bilanciamento di competenze tecniche e regolatorie che collaborano da vicino con i regolatori internazionali per lo sviluppo di processi regolatori appropriati.

I “*therapeutic goods*”, secondo la sezione terza del *Therapeutic Goods Act* del 1989 sono prodotti per uso umano, volti a prevenire, diagnosticare, curare o alleviare una malattia o un difetto, influenzare, modificare o inibire un processo fisiologico; pertanto il TGA è responsabile nella regolazione delle medicine, sia quelle soggette a prescrizione medica sia quelle da banco, dei vaccini, delle vitamine, dei prodotti emoderivati e dei *medical devices*; oltre a ciò ogni prodotto, prima di essere venduto in Australia deve essere inserito nell'*Australian Register of Therapeutic Goods* (ARTG). L'Autorità regolatoria australiana, come gli altri *regulators* oltreoceano, ha adottato delle speciali *policies* che permettono ai cittadini, in casi particolari, di accedere ai prodotti non ancora registrati.

Il registro include tutti i farmaci che possono essere venduti e contiene tutte le informazioni riguardanti il prodotto (*Product Information* o PI) tra cui la denominazione del prodotto, la composizione chimica e il nome dello *sponsor*, in aggiunta, il registro contiene le informazioni (*Consumer Medicines Information* o CMI), sulla sicurezza, sull'efficacia, indica il

principio attivo, il dosaggio, le avvertenze, gli effetti indesiderati e le informazioni su come utilizzare adeguatamente il farmaco.

La *Therapeutic Goods Administration* inoltre classifica i prodotti farmaceutici in base a diversi livelli di rischio in modo tale da garantire adeguati controlli durante i processi di produzione dei medicinali, infatti le medicine associate ad un elevato livello di rischio sono valutate, tenendo conto della qualità, sicurezza ed efficacia, invece le medicine associate ad un rischio più basso, sono valutate esclusivamente in base alla qualità e sicurezza; il TGA infatti attribuisce ai prodotti farmaceutici uno specifico livello di rischio applicando, nelle valutazioni, l'esperienza clinica e scientifica e considerando il danno potenziale che il farmaco può causare a seguito di un utilizzo prolungato, la tossicità dello stesso e la serietà delle condizioni cliniche per le quali il prodotto deve essere utilizzato. Le informazioni sui rischi inoltre sono importanti perché se un prodotto è considerato dall'Autorità "*low-risk*", questo può essere venduto in sicurezza nei supermercati ma se viene valutato come "*high-risk*" può essere venduto solo su prescrizione del medico. Infatti, come precedentemente detto, i medicinali che contengono ingredienti a basso rischio¹²⁸ come i *complementary medicines*¹²⁹ sono sottoposti ad un minore controllo rispetto ai prodotti associati ad un elevato rischio, infatti i prodotti considerati a basso rischio, vengono inseriti nell'*Australian Register of Therapeutic Goods* con AUST L (questa indicazione è raffigurata anche nella confezione del farmaco) e sono sottoposti solo ad un controllo sulla sicurezza e sulla regolarità del processo di produzione, infatti non si dà rilevanza agli elementi a sostegno del loro *claim* terapeutico; viceversa in presenza di prodotti con un rischio più elevato¹³⁰, tra cui le medicine con obbligo di prescrizione medica, sono sottoposti ad un esame più rigido e sono registrate con AUST R nell'ARTG. La registrazione viene espletata a seguito di una valutazione sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla produzione. Per quanto riguarda invece i medicinali registrati con AUST L, essi non solo devono soddisfare gli

¹²⁸ I prodotti a basso rischio possono contenere vitamine, minerali o prodotti omeopatici.

¹²⁹ Le *complementary medicines*, conosciute anche come *traditional* o *alternative medicines*, includono vitamine, minerali e prodotti omeopatici.

¹³⁰ I farmaci classificati come "*higher risk*" sono quelli che contengono un principio attivo, medicine che contengono steroidi, antibiotici, antineoplastici o gli emoderivati.

standards di qualità e di sicurezza ma lo *sponsor* deve dimostrare che il prodotto soddisfi lo specifico *claim* terapeutico.

L'autorità regolatoria australiana, dunque, classifica i prodotti medicinali in due categorie, in base al rischio: *registered medicines* e *listed medicines*.

I *registered medicines* sono prodotti associati ad un rischio più elevato e comprendono tutti i medicinali con obbligo di prescrizione, la maggior parte dei farmaci da banco, vaccini ed emoderivati; essi vengono registrati nell'ARTG con AUST R, a seguito di una valutazione¹³¹sulla qualità, sicurezza ed efficacia; il TGA approva il *Product Information Document* (PI) che fornisce agli operatori sanitari un riassunto sulle informazioni riguardanti la sicurezza del prodotto.

I *listed medicines* invece comprendo prodotti associati ad un rischio basso, i quali non possono essere utilizzati per la cura o per la prevenzione di malattie serie o possono prevedere solo limitati *claims* terapeutici e sono inseriti nell'ARTG con AUST L; essi sono sottoposti ad una valutazione meno rigida. L'Autorità regolatoria australiana, pertanto ricopre una funzione rilevante per il *risk-management*, infatti, identifica e valuta in tempo i rischi e infine applica tutte le misure necessarie per il loro trattamento, nonostante ciò, i rischi non possono essere eliminati ma ridotti ad un livello accettabile; questo tipo di approccio, pertanto permette la distribuzione sul mercato di farmaci sicuri.

Il TGA svolge anche attività di *post-marketing* ed ha adottato un solido programma di farmacovigilanza, infatti l'effettiva gestione dei rischi dipende dall'analisi e dalla raccolta delle informazioni che include le valutazioni spontanee sugli effetti indesiderati riportati dai consumatori, dai professionisti sanitari, dagli *international medicines regulators*, dalle industrie o dagli esperti dei comitati scientifici; inoltre se in questa fase viene individuato un nuovo rischio, questo verrà aggiunto nelle avvertenze a meno che il rischio sia così elevato da causare il ritiro del prodotto dal mercato.

Il TGA controlla la produzione e la qualità dei *therapeutic goods* sia in presenza di prodotti a basso rischio, sia ad elevato rischio, infatti attraverso le ispezioni monitora il rispetto della *Good Manufacturing Practice* (GMP), d'altra parte, la frequenza delle ispezioni varia in base al rischio associato al

¹³¹ Per la registrazione di un nuovo prodotto ci si impiega undici mesi.

prodotto. Attraverso le ispezioni, infatti, l’Autorità si accerta che i prodotti soddisfino elevati *standards* di qualità nella produzione; a questo scopo vengono eseguite ispezioni sul sito dove avviene la produzione e vengono valutati sia i produttori australiani sia i produttori d’oltreoceano. Le ispezioni infatti possono essere svolte tramite collaborazioni internazionali; per esempio, possono essere effettuate ispezioni congiunte con i regolatori oltreoceano, possono essere scambiate delle informazioni oppure possono essere riconosciute reciprocamente le GMP.

Il GMP o *Good Manufacturing Practice* è molto importante perché la semplice valutazione del prodotto non è sufficiente per dimostrare la qualità, infatti per soddisfare questo *standard*, bisogna analizzare le singole fasi della produzione, infatti il GMP copre tutti gli aspetti della produzione, per esempio, disciplina l’imballaggio dei prodotti, l’etichettatura, la conservazione ecc. Lo *sponsor* poi deve controllare la produzione tramite l’utilizzo di procedure adeguate e deve registrare gli eventi che riguardano la produzione in specifici verbali. Le ispezioni, infatti, devono verificare che tutti i processi produttivi siano stati definiti e regolamentati chiaramente e devono accertare che le materie prime e il prodotto finale siano stati testati e approvati per l’utilizzo attraverso un metodo appropriato.

Come detto precedentemente la frequenza e la profondità delle ispezioni varia a seconda del rischio associato al prodotto, dalle dimensioni della produzione e dalla complessità del prodotto; inoltre, se durante i controlli, la produzione riceve un “*basic rating*”, ovvero risulta *just acceptable*, il TGA adotterà una specifica strategia volta a migliorare la produzione.

Tutti i regolatori infine affrontano delle sfide, infatti, la forza di qualsiasi sistema è riflesso nella sua abilità a adattarsi ai cambiamenti delle esigenze, in particolare l’Autorità australiana deve affrontare l’emergere di nuove tecnologie. Lo sviluppo di nuove tecnologie come quelle biotecnologiche rappresenta un’opportunità per i pazienti ma allo stesso tempo un rischio potenziale e costituisce una sfida per le autorità regolatorie in quanto queste tecnologie si basano su nuovi metodi scientifici e su materiali di cui i *regulators* hanno poca esperienza, pertanto il TGA sta valutando il potenziale impatto di queste tecnologie sul sistema regolatorio.

3.3.1 *Medicines shortage* in Australia

Un prodotto farmaceutico è considerata carente se la fornitura in Australia non è in grado di soddisfare la domanda per almeno sei mesi per tutti i pazienti che assumono questo medicinale o necessitano di questo per la cura.

Il primo obiettivo del *National Medicines Policy* è quello di fornire un accesso tempestivo alle medicine di cui i cittadini australiani hanno bisogno, ad un costo che i singoli e la comunità possono permettersi. Nonostante ciò, anche l’Australia può sperimentare una carenza di particolari prodotti e ciò può comportare un danno per il paziente a causa della mancata cura, di un trattamento non adeguato o dell’utilizzo di alternative meno appropriate; inoltre, la carenza di farmaci non solo determina un danno al paziente, ma provoca delle conseguenze finanziarie sul sistema sanitario. Un’indagine condotta nel 2017 ha identificato i farmaci carenti negli ospedali australiani, tra cui antibiotici, farmaci anestetici e chemioterapici. La causa delle carenze deriva da una serie di fattori diversi che sono connessi tra di loro e che riguardano la produzione, la regolamentazione, l’instabilità politica e persino i disastri naturali. L’Australia¹³² infatti rappresenta solo il 2% del mercato globale e importa il 90% delle medicine e pertanto è potenzialmente più vulnerabile rispetto ai mercati più grandi che possono essere privilegiati dai fornitori durante i periodi di carenza.

Nel 2014, l’Autorità australiana, avendo riconosciuto la gravità dei problemi che determinano gli *shortages* ha istituito il *Medicines Shortage Information Initiative* (MSII), il quale può essere considerato un tentativo per fornire informazioni e chiarimenti agli operatori sanitari e ai farmacisti tramite un volontario schema di segnalazione del produttore, però questa iniziativa non ha avuto successo in quanto non ha riportato delle gravi carenze avvenute durante quel periodo; con il tempo però sono state approvate nuove strategie volte all’individuazione anticipata della carenza e alla sua gestione, infatti il TGA può approvare una fornitura provvisoria di una medicina alternativa, non ancora registrata, durante lo *shortage* e temporaneamente essa può essere inserita nell’elenco del PBS *scheme*. Nonostante ciò, queste strategie non

¹³² Steve Morris, *Medicine shortage in Australia-what are we doing about them?*, <<Australian Prescriber>>, 41(2018), n.5, p.136.

sono state adeguate a coprire le carenze e un prodotto alternativo non inserito nella lista del PBS può comportare degli impatti finanziari sui pazienti.

Per rispondere a questi problemi, nel 2017 il Ministro della salute australiano ha richiesto lo sviluppo di una strategia per gestire meglio i *medicines shortages*, il TGA infatti è stato sentito per alcune proposte che prevedono la segnalazione obbligatoria delle carenze da parte del produttore del farmaco e la divulgazione al pubblico in caso di *shortages* che possono incidere negativamente sui pazienti; infatti una segnalazione sistematica, trasparente e tempestiva è la base per una gestione delle carenze che è *patient-centred*; invero, in assenza delle segnalazioni, non potrebbero essere garantiti farmaci alternativi. Nel 2019, infatti il *Therapeutic Goods Act* del 1989 è stato modificato per introdurre uno schema di segnalazione obbligatoria dei medicinali carenti, lo schema, gestito dal TGA, richiede agli *sponsors* di riportare le carenze per migliorare la consapevolezza e per attivare azioni tempestive per minimizzare il loro impatto. Il TGA, infatti, si coordina con gli *sponsors* e pubblica tutte le informazioni riguardanti tutte le carenze attuali di impatto critico.

Le carenze possono essere considerate di impatto critico, se al momento dello *shortage*, non vi sono prodotti nell'ARTG che possono essere sostituiti di impatto rilevante sulla salute o sulla vita dei pazienti che assumono il medicinale carente.

Sul sito dedicato al MSII, inoltre tutte le informazioni riguardanti le carenze che producono un basso o medio impatto sono pubblicate su base volontaria con il consenso degli *sponsors*.

Dall'introduzione del *mandatory reporting*, l'Autorità regolatoria ha ricevuto più segnalazioni rispetto agli anni precedenti ed ha provveduto all'approvazione di alternative per mitigare gli effetti delle carenze.

3.4 La regolamentazione dei farmaci “*listed*” e “*registered*”

La regolamentazione dei prodotti farmaceutici in Australia si differenzia in base al rischio associato al prodotto; infatti, le procedure che permettono l’inclusione del farmaco nell’*Australian Register of Therapeutic Goods*, si differenziano a seconda dei componenti che esso contiene e delle indicazioni terapeutiche.

Effettivamente, i farmaci inseriti nell’ARTG come “*listed*” (AUST L), non sono valutati dal TGA prima della distribuzione sul mercato, ma sono automaticamente inclusi nell’ARTG, infatti il produttore è tenuto solamente a compilare la domanda e a rilasciare un’autocertificazione che attesta che il prodotto soddisfa i criteri qualitativi stabiliti dalla legge; viceversa, i farmaci inseriti nell’elenco come “*registered*” (AUST R) sono valutati prima del rilascio dell’autorizzazione. In alcuni casi un farmaco può essere somministrato anche se non è inserito nell’registro però deve soddisfare alcuni obblighi, per esempio alcune preparazioni omeopatiche, sono vendute anche se non sono inserite nell’ARTG ma, per la commercializzazione, devono soddisfare determinati *standards*, in particolare, devono essere *low-risk* e non devono contenere ingredienti di origine animale.

Di conseguenza, tutte le medicine vendute in Australia che forniscono un beneficio alla salute devono essere approvate dall’Autorità regolatoria australiana e in base alla tipologia di medicina, il TGA ha adottato differenti procedure, infatti in base al livello di rischio cambia la modalità di valutazione e la quantità dei dati richiesti; per esempio se l’Autorità regolatoria deve valutare i farmaci con obbligo di prescrizione deve esaminare i dati provenienti dai *trials* clinici, analizzare il rapporto benefici/rischi e deve considerare accettabili gli effetti indesiderati.

I *trials* clinici sono molto importanti perché garantiscono la sicurezza, la qualità ed efficacia del prodotto, inoltre solo successivamente al rilascio dell’autorizzazione fornita dal TGA, lo *sponsor* della medicina può fare richiesta per inserire il prodotto nella lista del PBS, infatti le medicine sovvenzionate attraverso questo programma devono soddisfare elevati *standards* di qualità, sicurezza ed efficacia.

Prima che un prodotto farmaceutico venga venduto sul mercato, l’Autorità regolatoria deve valutare se il farmaco è stato prodotto nel rispetto dei principi stabiliti nella *Good Manufacturing Practice* (GMP) e controlla le informazioni inserite nel *Product Information* (PI), redatto dal produttore, che comprende tutte le informazioni riguardanti la qualità, la sicurezza e l’efficacia del prodotto; questo documento infatti è rivolto agli operatori sanitari ed è uno strumento molto utile per comprendere gli effetti indesiderati e i benefici al momento della prescrizione del farmaco.

Il TGA, inoltre, dopo l’approvazione del prodotto, in base al tipo di rischio associato, decide la distribuzione del farmaco ovvero se può essere venduto solo su prescrizione, solo in farmacia o se può essere venduto anche nei supermercati; il governo australiano, infatti, ha adottato lo “*Schedule*” levels ovvero ha introdotto un sistema nazionale di classificazione (per tutelare la salute e la sicurezza pubblica) che monitora la distribuzione sul mercato delle medicine e identifica i prodotti che devono essere controllati con più attenzione. I farmaci, in verità, sono classificati in “*Schedules*” in base al livello di supervisione sulle modalità di distribuzione delle medicine, ogni categoria infatti disciplina in modo diverso le modalità con cui i prodotti vengono etichettati, venduti, comprati, conservati o smaltiti; le categorie sono dieci e si differenziano per il grado di intensità dei controlli: dalle categorie associate a controlli più rigidi a quelle associate a controlli meno rigidi. Di fatto le medicine associate ad un *low-risk* sono sottoposte a controlli meno rigidi rispetto a quelle associate a un maggiore rischio, per esempio la *Schedule 2*, disciplina i prodotti che sono disponibili sugli scaffali della farmacia, la *Schedule 3*, disciplina i prodotti che possono essere dispensati solo dietro consiglio del farmacista, fino alla *Schedule 8* che disciplina i *controlled drug*, come morfina o metadone, che sono prodotti farmaceutici che devono osservare delle regole speciali nella distribuzione e produzione e il loro uso e possesso può essere permesso solo da operatori sanitari autorizzati a prescriverli. Non tutte le medicine però sono inserite in questa classificazione, infatti alcuni prodotti, come quelli utilizzati per la cura del raffreddore, sono “*not scheduled*” in quanto non è necessario un controllo per la loro distribuzione anche se il loro utilizzo non è privo di rischi.

Nessun farmaco è privo di rischi ma alcuni hanno dei rischi maggiori a causa dei componenti o delle patologie che trattano. L'autorità regolatoria, per valutare i rischi, verifica vari fattori come la sicurezza dei prodotti, la gravità delle condizioni di salute che i farmaci devono trattare, gli effetti attesi e indesiderati, le conseguenze se assunti accidentalmente da minori, il beneficio che ne deriva dal renderli direttamente disponibili e gli effetti che derivano da una potenziale sovradosaggio. Il TGA dopo aver valutato tutti questi elementi e in base al rischio potenziale associato al prodotto decide se il farmaco potrà essere venduto tramite prescrizione; anche i farmaci *over the counter* (OTC) possono causare effetti indesiderati quando interagiscono con altri prodotti, infatti alcuni di questi non sono disponibili sugli scaffali ma possono essere venduti solo a seguito di un parere del farmacista.

Le *Listed medicines* (AUST L nell'ARTG) sono *complementary* e *over the counter* (OVC) *medicines* e il TGA per rilasciare l'autorizzazione alla vendita non fa una valutazione *pre-market* sull'efficacia, sulla sicurezza e qualità, né approva l'etichetta prima della vendita, in quanto questi farmaci non curano né trattano gravi patologie (*low-risk claim*); infatti gli ingredienti sono *low-risk* e sono stati approvati in precedenza dall'autorità; tuttavia, il produttore deve dichiarare che la medicina è conforme agli *standards* di sicurezza e di qualità fissati dalla legge. Pertanto il TGA, se il prodotto è *low-risk*, prima del rilascio dell'autorizzazione, non valuta i dati che provano la sua efficacia, però lo sponsor dovrà trasmettere una dichiarazione legale in cui si obbliga a fornire le informazioni, qualora vengano richieste durante la fase *post-marketing*. In alcuni casi il TGA può richiedere allo *sponsor* di produrre un significativo quantitativo di dati per capire se i benefici sono maggiori dei rischi e se il prodotto soddisfa i *regulatory requirements*.

Dopo il rilascio dell'autorizzazione alla vendita, le *listed medicines*, sono liberamente vendute e possono essere selezionate dal TGA per una valutazione *post-marketing*; nel caso in cui, a seguito dei controlli, si accerta che lo *sponsor* ha violato dei requisiti stabiliti dalla legge, allora il prodotto può essere sospeso o cancellato.

La maggior parte delle *registered medicines* (AUST R nell'ARTG), sono vendute solo su prescrizione medica (*prescribed medicines*), altre invece sebbene "*registered*" sono *over the counter* (OTC o da banco) e

complementary, infatti la scelta del sistema di distribuzione dei prodotti farmaceutici, dipende dal tipo di prodotto e dal rischio associato, così le *prescription medicines* sono vendute solo su prescrizione del medico, alcune OVC sono disponibili sugli scaffali della farmacia, altre invece sono disponibili solo dopo la consultazione con il farmacista. Le *registered medicines* poi, sono sottoposte ad un maggiore controllo in quanto sono associate ad un rischio elevato; il TGA dunque, valuta, prima del rilascio dell'autorizzazione, i dati che risultano dai *trials* clinici a supporto della sicurezza, della qualità, dell'efficacia e approva le informazioni contenute sull'etichetta della medicina. Una volta che il prodotto è registrato e disponibile sul mercato, l'Autorità regolatoria svolge un'attività di costante monitoraggio per controllare la sicurezza del prodotto e se emerge un problema legato alla sua somministrazione, la registrazione viene sospesa o cancellata.

Nel momento in cui viene rilasciata l'autorizzazione, il produttore diventa “*sponsor*” ed è l'unico che è responsabile finanziariamente per il bene e si assume tutte le responsabilità ad esso associate.

Complessivamente la procedura per il rilascio dell'autorizzazione si divide in tre fasi: nella prima fase (*pre-marketing phase*) l'*applicant* deve inviare tutte le informazioni e i dati che provano la sicurezza e l'efficacia del farmaco che deve essere prodotto nel rispetto della *Good Manufacturing Practice (GMP)*, invece per le *therapeutic goods* associate ad un *low-risk (listed)* non c'è bisogno di inviare alcun dato; nella seconda fase (*processing phase*) gli esperti del TGA valutano la domanda e se è corretta, in caso di *listed medicines* o per le *registered medicines* la valutazione sui benefici è maggiore rispetto ai rischi, allora viene rilasciata l'autorizzazione e il prodotto viene inserito nell'ARTG; nell'ultima fase (*post-marketing phase*), dopo il rilascio dell'approvazione, lo *sponsor* deve adempiere a vari obblighi tra cui quello di monitorare gli effetti indesiderati del prodotto.

3.4.1 La procedura di registrazione dei farmaci soggetti a prescrizione medica

Le *prescription medicines* sono associate ad un *high-risk*, infatti contengono ingredienti elencati nella *Schedule 4*, *Schedule 8* e nella *Schedule 9* e sono disponibili solo su prescrizione medica.

L' *Advisory Committee on Prescription Medicines* (ACPM) valuta la maggior parte delle richieste di registrazione; di solito vengono esaminati i nuovi principi attivi o le proposte di estensione dell'uso di prodotti, già venduti, per altri trattamenti terapeutici. La domanda volta alla registrazione di un nuovo principio attivo deve essere supportata da una documentazione completa riguardante il metodo di produzione, gli studi di farmacologia e di tossicologia sugli animali e sui volontari, per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto per lo scopo suggerito. La registrazione in Australia non ha limiti di durata, infatti, un prodotto mantiene la registrazione fino a quando non viene ritirato dal mercato a seguito di un controllo *post-marketing*.

Il processo di registrazione delle *prescription medicines* è progettato per migliorare l'efficienza e la tempestività della registrazione stessa, senza compromettere il rigore scientifico della valutazione. L'*applicant*, infatti in base alla *section 23* dell'*Therapeutic Goods Act* (1989), per ottenere l'approvazione dal *Secretary* del *Department of Health* o da un suo delegato, deve fornire dati sulla qualità, sicurezza ed efficacia attraverso l'invio del *dossier*.

Le domande di registrazione delle *prescription medicines* sono classificate in tre categorie:

- *Category 1*: riguarda le domande volte alla registrazione di nuovi farmaci generici, di nuove entità chimiche o biologiche, di nuove combinazioni di prodotti; il tempo di valutazione è di 255 giorni lavorativi dal giorno dell'accettazione.
- *Category 2*: le *applications* sono supportate da precedenti approvazioni e indipendenti *reports* di valutazione redatti da autorità regolatorie straniere e il tempo di valutazione è di 175 giorni lavorativi dal giorno dell'accettazione.

- *Category 3*: le domande riguardano le variazioni sulla qualità del prodotto che è già inserito nell'*Australian Register of Therapeutic Goods* (ARTG) e la procedura dura 45 giorni lavorativi.

La procedura di registrazione consiste in otto fasi:

- *Pre-submission*
- *Submission*
- *First round assessment*
- *Request response*
- *Second round assessment*
- *Expert advisory review*
- *Decision*
- *Post-decision*

La prima fase (*Pre-Submission Phase*), riguarda le domande che hanno ad oggetto la valutazione di nuovi principi attivi o l'estensione del trattamento terapeutico; l'*applicant*, in questa fase può richiedere, di sua spontanea volontà, dei *pre-submission meetings* che vengono svolti, in qualsiasi momento prima dell'invio del *dossier*, con esponenti del TGA per discutere di questioni scientifiche o attinenti alla procedura di registrazione, tali meetings sono raccomandate dal TGA per le valutazioni più complesse. Durante questa fase, poi, il produttore deve trasmettere all'Autorità regolatoria, un *pre-submission planning form* (PPF), che deve essere inviata quando il produttore è sicuro dell'adeguatezza di tutti i dati necessari per la valutazione. Il PPF, pertanto, fornisce all'autorità regolatoria tutte le informazioni necessarie per un'effettiva programmazione della procedura; qualora il TGA consideri il PPF completo, il produttore riceverà una *Planning Letter* a conclusione della prima fase, in cui sono indicate le scadenze fondamentali per le varie fasi del processo di registrazione come la data entro cui bisogna trasmettere del *dossier*.

La seconda fase (*Submission Phase*), inizia con il recepimento del *dossier* che contiene tutte le informazioni richieste dall'Autorità per la valutazione. In questa fase, gli esponenti del TGA valutano il *dossier* e controllano se è stato compilato rispettando i requisiti fissati dalla legge. Se il *dossier* soddisfa i

requisiti imposti dalla legge la “*submission is effective*” e la procedura può continuare, in caso contrario viene considerato “*not effective*” e viene respinto. In questa fase l’*applicant* deve certificare che tutte le informazioni siano state presentate, infatti durante le successive fasi di registrazione, non è possibile correggere eventuali carenze a meno che le ulteriori informazioni non vengano richieste dai valutatori del TGA durante la prima valutazione dei dati. Il *dossier*, compilato dal produttore, contiene i dati scientifici che provano la qualità del prodotto, le informazioni generali riguardanti il processo di produzione delle sostanze attive, i dati sulla qualificazione dei principi attivi, i controlli sulla sostanza e una descrizione della composizione del prodotto farmaceutico finale. Il *dossier* inoltre deve contenere gli elementi, che formano l’etichetta e il confezionamento del prodotto farmaceutico, per esempio l’etichetta del prodotto deve contenere il nome del prodotto, la data di scadenza, le istruzioni per la conservazione, il dosaggio, il nome dei principi attivi, le avvertenze e il numero AUST.

La seconda fase si conclude con l’invio, da parte del TGA, della *Notification Letter* che può avere contenuti differenti, infatti se gli esperti del TGA reputano la domanda “*effective*”, di solito quando il *dossier* è trasmesso nel rispetto delle scadenze temporali previste nella *Planning Letter* e il PPF è completo e soddisfa i requisiti legali stabiliti dalla legge, l’*application* viene accettata, viceversa se il *dossier* non soddisfa i requisiti stabiliti dalla legge, viene considerata “*not effective*” e la richiesta verrà rigettata con adeguate motivazioni, espresse nella *Notification Letter*.

Durante la terza fase (*First Round Assessment Phase*), iniziata il giorno dopo che la *Notification letter* è stata inviata, tutti i dati forniti nel *dossier* vengono valutati dai rappresentanti del TGA e i valutatori possono contattare direttamente il produttore per chiedere chiarimenti o porre domande; l’*applicant* alla fine di questa prima valutazione riceve una *Letter* che include le domande redatte dai valutatori e le copie dei *reports* sulla valutazione dei dati.

La fase quattro (*Request Response Phase*) invece riguarda il periodo in cui l’*applicant* deve rispondere alle eventuali domande poste dai valutatori, inizia alla fine della terza fase e l’arco di tempo entro cui il produttore deve

rispondere è stabilito nella *Planning Letter* (dura dai i 30 giorni fino a 60 giorni).

Nella quinta fase (*Second Round Assessment*), i valutatori considerano le risposte fornite dall'*applicant* attinenti alle questioni evidenziate durante la prima valutazione, se esse risultano inadeguate o sopraggiungono ulteriori questioni, i valutatori possono mettersi in contatto direttamente con il produttore per richiedere ulteriori chiarimenti e nel caso in cui permangano questioni non ancora risolte, ciò può rappresentare un segnale per rigettare la richiesta di registrazione o può portare all'imposizione di condizioni per la registrazione. Il *report* finale, che viene prodotto alla fine di questa fase, comprende le valutazioni indipendenti dei dati e il parere da inviare al delegato per la decisione finale, all'*applicant* inoltre viene assegnato un periodo di quattordici giorni dopo la ricezione dei *reports* finali di valutazione per suggerire al TGA eventuali errori o omissioni.

Nella fase sei (*Expert Advisory Review*) i *reports* di valutazione vengono inviati al delegato che può chiedere un consiglio indipendente sulle questioni riguardanti l'*application* all'*Advisory Committee on Medicines* (ACM).

La fase sette (*Decision Phase*) riguarda la valutazione del delegato che determina se la richiesta è approvata o rigettata per la nuova registrazione o per la variazione della registrazione. Il delegato può rivolgersi direttamente all'*applicant* prima di finalizzare la decisione per questioni ancora irrisolte e valuta tutti i documenti associati e per compiere un'analisi dei rischi e dei benefici, inoltre può proporre suggerimenti inerenti al *Product Information* (PI) o al *Risk Management Plan* (RMP). Infine, se il delegato è soddisfatto del rapporto benefici/rischi associati al prodotto allora invia una *Decision Letter* per l'approvazione di una nuova registrazione. La decisione finale verrà notificata allo *sponsor* entro 28 giorni, nel caso in cui il delegato decida di respingere la richiesta, invierà una dichiarazione contenente i motivi della decisione, la *Decision Letter* attribuisce un diritto al ricorso.

La fase otto (*Post Decision*) riguarda la registrazione del prodotto nell'ARTG e inizia con la notifica all'*applicant* della decisione dell'delegato. Dopo la registrazione, le informazioni sul prodotto e sul processo di decisionale sono rese disponibili al pubblico tramite il sito del TGA e sono pubblicate nel *Product Information* (PI), che è redatto dallo *sponsor* entro due settimane

dalla registrazione, nel *Consumer Medicines Information* (CMI) e nell'*Australian Public Assessment Report* (AusPAR) che fornisce le informazioni riguardanti la valutazione delle medicine e le considerazioni che hanno portato gli esperti del TGA ad approvare o a respingere la domanda.

3.4.2 La richiesta di riesame della decisione adottata dal delegato

Secondo la *section 60* del *Therapeutic Goods Act*, una persona i cui interessi sono stati lesi dalla decisione fatta dal *Secretary* del *Department of Health* o da un suo delegato, può richiedere al ministro di riesaminare la decisione e se il soggetto interessato non è soddisfatto della riconsiderazione, si può rivolgere all'*Administrative Appeals Tribunal* per il riesame.

Il ministro può riesaminare solo le decisioni originarie considerate “*reviewable*”.

La richiesta di riesame deve essere inviata al ministro entro novanta giorni da quando la decisione finale è stata notificata alla persona interessata, se la richiesta viene inviata dopo questo periodo di tempo, non viene accolta.

Il soggetto interessato deve allegare una copia della *Decision Letter*, deve identificare e descrivere in modo specifico gli elementi della decisione iniziale da riesaminare e indicare i motivi per cui viene richiesto il riesame, deve allegare qualsiasi informazione o documentazione a sostegno della richiesta e una descrizione di come gli interessi siano stati lesi dalla decisione. Il ministro valuterà tutte le informazioni importanti, tra cui quelle, che non sono state esaminate dal delegato, ma erano già esistenti nel momento della decisione finale e che adesso sono propriamente disponibili; egli può anche delegare il compito del riesame a un esponente del TGA.

Poi, il ministro notificherà entro sessanta giorni dall'invio della richiesta la decisione motivata dalla decisione positiva, negativa o addirittura nuova, nel caso in cui decida di “*revoke and substitute*”, con cui il ministro decide di modificare una parte della decisione o tutta.

Se il soggetto interessato non è soddisfatto della decisione adottata dal ministro, si può rivolgere all'*Administrative Appeals Tribunal* (AAT) per un ulteriore riesame della decisione e l'AAT sceglie “*the best or preferable decision*” a seguito della valutazione di tutte le prove.

Secondo l'*AAT Act*, la richiesta per la *review* della decisione deve essere inviata per iscritto entro 28 giorni da quando è stata resa la riconsiderazione e l'AAT comunica al ministro la richiesta di riesame affinché, entro 28 giorni dalla notificazione, il convenuto depositi i motivi della decisione presa sul riesame e tutti i documenti che sono utili per la valutazione del tribunale; questi documenti sono chiamati "*Tribunal Documents*".

Dopo che i *T documents* sono stati depositati, viene condotta da un membro dell'AAT una consultazione in presenza di entrambe le parti con lo scopo di identificare la questione della lite e di negoziare una risoluzione della controversia. Se le parti e l'AAT sono d'accordo, la questione può essere risolta tramite la mediazione, che rimane un procedimento volontario durante il quale le parti possono accordarsi con l'aiuto di una terza parte indipendente, il mediatore inoltre non decide sulla disputa né indica alle parti cosa fare, ma aiuta i soggetti interessati a raggiungere un accordo. Se l'accordo non viene raggiunto con la mediazione, la questione viene portata a processo che di solito è aperto al pubblico, durante il processo vengono ascoltate le parti e i testimoni; alla fine il giudice decide immediatamente sulla questione o si impegna a comunicare la decisione il giorno successivo. Tale decisione può poi essere resa pubblica.

3.4.3 Le attività di farmacovigilanza condotte dal TGA

Il lavoro del TGA si fonda sulla valutazione del rapporto positivo benefici/rischi associati all'uso del prodotto; lo scopo pertanto della vigilanza *post-marketing* è quello di monitorare e di valutare la sicurezza ed efficacia del prodotto approvato e di gestire i rischi associati allo stesso, infatti non tutti i rischi possono essere identificati prima della registrazione come per il *Vioxx (Rofecoxib)* che è stato approvato in Australia nel 1999 per la cura dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite, successivamente gli studi condotti hanno dimostrato un aumento di rischio cardiovascolare dopo 18 mesi dalla somministrazione, per cui nel 2004 il farmaco è stato ritirato dal mercato. La strategia adottata per la vigilanza è *risk based* e si basa sui seguenti elementi:

- La divulgazione delle informazioni sulla sicurezza al pubblico, in questo modo il TGA deve fornire dei meccanismi per spingere i consumatori e gli operatori sanitari a partecipare e a comunicare all'autorità qualsiasi effetto indesiderato;
- Il mantenimento degli *standards* di sicurezza e di efficacia del prodotto, le attività di vigilanza, infatti, hanno l'obiettivo di tutelare la salute e la sicurezza dei cittadini;
- L'adozione di un approccio improntato sul ciclo di vita del prodotto, poiché è ben saputo che la vigilanza deve riguardare tutte le fasi di vita del prodotto (dallo sviluppo alla vendita sul mercato) e deve dare rilevanza all'insieme di dati accumulati durante la vita dello stesso.
- Il miglioramento continuo delle attività di vigilanza, il TGA infatti riconosce che le tipologie di attività di vigilanza possono con il tempo cambiare in base all'incremento delle conoscenze sul prodotto, infatti i requisiti per il monitoraggio cambiano durante il ciclo di vita dello stesso, a causa dell'evoluzione delle conoscenze e tecnologie e gli strumenti impiegati dall'autorità saranno valutati per la loro efficacia nello svolgere il loro compito.

L'Autorità regolatoria inoltre agisce durante l'attività di farmacovigilanza in conformità con le attività svolte dalle autorità oltreoceano, fornisce anche agli *sponsors* delle guide per migliorare la loro attività di monitoraggio che

devono svolgersi nel rispetto del principio di trasparenza e coinvolgere il pubblico.

Il mantenimento e il miglioramento della salute e della sicurezza sono una responsabilità condivisa infatti il governo, l'industria, i pazienti, i consumatori e gli operatori sanitari rivestono un ruolo importante nel segnalare tutte le questioni attinenti alla sicurezza del prodotto; però le segnalazioni fatte dai consumatori e dagli operatori sanitari sono su base volontaria, viceversa gli *sponsors* dei farmaci *registered* e *listed* sono legalmente obbligati a riportare al TGA tutti gli effetti indesiderati anche se non sono sicuri del nesso di causalità tra l'effetto e il prodotto. Nel 2016 le segnalazioni ricevute dal TGA provenivano per la maggior parte dalle società farmaceutiche (54%), seguite dalle segnalazioni riportate dagli ospedali (11%), dai consumatori (6%) e dagli operatori sanitari (6%)¹³³, pertanto soprattutto gli *sponsors* rivestono una funzione primaria per le attività di monitoraggio dei loro prodotti, anche perché questo compito è obbligatorio

Il TGA è tenuto ad aggiornare i dati sulla sicurezza del prodotto e comunicarli attraverso varie modalità agli operatori sanitari, pazienti e consumatori ed è responsabile per l'adozione di misure adeguate e necessarie, riguardanti la cancellazione, la sospensione o la modifica della registrazione del prodotto nell'ARTG.

L'autorità regolatoria australiana, pertanto, si occupa di promuovere i migliori *standards* di farmacovigilanza per la protezione della salute e della sicurezza dei cittadini; inoltre, il *lifecycle approach* adottato dal TGA permette di comprendere che i dati clinici, usati per la valutazione del prodotto, sono limitati e l'esperienza reale può identificare effetti sconosciuti per esempio tramite le interazioni con altri farmaci.

I *product vigilance tools* (PV), sono strumenti utilizzati per detenere, valutare, comprendere o prevenire effetti indesiderati o qualsiasi problema di salute associato al prodotto. L'autorità regolatoria inoltre deve agire in tempo e in modo appropriato per questioni di emergenza; le segnalazioni da valutare, infatti vengono privilegiate in base alla frequenza, alla severità degli effetti indesiderati e in base al possibile legame dell'evento con la somministrazione del prodotto; durante le attività di monitoraggio e di valutazione dei benefici

¹³³ https://www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-education-postmarket_0.pdf.

e dei rischi del prodotto, l'Autorità richiede una consulenza sulla sicurezza, sulla valutazione e sulla gestione del rischio a una serie di *advisory committees* tra cui l'*Advisory Committee on Medicines* (ACM).

Tra i *Product Vigilance Tools* rientrano:

- Il *Risk Management Plan* (RMP), elaborato dagli *sponsors*, che riguarda le *registered medicines* e consiste in una sintesi delle informazioni più importanti sulla sicurezza del prodotto tra cui i rischi conosciuti e potenziali e include un piano volto a facilitarne l'individuazione (*Pharmacovigilance Plan*), contenente le attività volte alla raccolta di informazioni attinenti alla sicurezza del prodotto, però nel caso in cui esistono, già in fase di valutazione del prodotto, delle carenze riguardanti la sicurezza, il piano dovrà individuare ulteriori studi da condurre *post-marketing*. Il RMS inoltre deve contenere un piano di minimizzazione dei rischi (*risk minimisation plan*).
- L'*Adverse Event Reporting*, viene redatto dagli *sponsors*, dagli operatori sanitari, dai pazienti e dai consumatori e riguarda sia le *listed* sia le *registered medicines*; attraverso questo strumento vengono gestite le segnalazioni degli effetti dannosi e indesiderati oppure i difetti riguardanti l'etichettatura, le indicazioni del prodotto; tutte queste segnalazioni vengono inserite nel *database* del TGA nel caso queste riguardino gravi effetti indesiderati, verranno valutate seguendo un'analisi *risk based* e se necessario verranno richieste ulteriori informazioni per determinare la connessione tra l'effetto e l'uso del prodotto. In aggiunta, sia gli effetti gravi e meno gravi, sono utilizzati per il monitoraggio costante del prodotto. Nel momento in cui un terzo riporta delle segnalazioni riguardanti una potenziale relazione causale tra un prodotto e l'effetto avverso, il TGA valuta i *reports* e gli studi condotti dopo l'approvazione e identifica gli effetti dannosi, successivamente valuta la natura e l'intensità dell'evento sulla salute dei pazienti e successivamente adotta delle azioni per mitigare il rischio come la divulgazione del rischio ai pazienti o agli operatori sanitari, la modificazione delle condizioni di registrazione fino al

ritiro del prodotto per la modificazione o fino al ritiro definitivo dal mercato.

- Gli *sponsors* inoltre sono tenuti per le *registered medicines* a fare delle segnalazioni periodiche sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report* o PSUR) che contengono un'analisi comprensiva e critica delle nuove informazioni sui rischi associati al prodotto, queste segnalazioni sono richieste per specifiche medicine come condizione per la conferma dell'approvazione.
- *Pharmacovigilance Inspection Program* (PVIP), si basa sul modello delle ispezioni per il controllo delle GMP: sono delle ispezioni, condotte dal TGA, che coinvolgono le *listed* e le *registered medicines* per valutare se lo *sponsor* stia adempiendo alle sue responsabilità legate alla farmacovigilanza e se il sistema di raccolta dati, adottato dallo stesso, sia idoneo a individuare gli effetti indesiderati.
- L'*Environmental Scanning* viene svolto da esponenti del governo, dai consumatori o dagli *sponsors* per collezionare e per valutare la letteratura scientifica e le novità sulle segnalazioni che provengono daoltreoceano per identificare questioni sulla sicurezza che richiedono ulteriori attività di investigazione.

Il TGA inoltre comunica le informazioni attinenti al monitoraggio del prodotto tramite una serie di strumenti tra cui l'*Australian Public Assessment Report* (AusPAR), che contiene la valutazione sul prodotto appena registrato (*prescription medicines*) e le informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza; successivamente le nuove informazioni sulla sicurezza del prodotto sono condivise con il pubblico e con gli operatori sanitari attraverso avvisi di sicurezza pubblicati sul *Medicines Safety Update* (MSU); infine tutti gli effetti indesiderati vengono pubblicati nel *Database of Adverse Event Notification* (DAEN), che contiene i *reports* redatti dal TGA, dagli *sponsors*, dagli operatori sanitari e dai consumatori. Il TGA è interessato nelle segnalazioni che riguardano i farmaci appena *listed*, *registered* o attinenti a effetti indesiderati non ancora inseriti nel *Product Information* o agli effetti che portano alla morte o a gravi patologie; viceversa le segnalazioni riguardanti effetti indesiderati già conosciuti o comuni aiuta l'autorità regolatoria a costruire un "*safety profile*" del farmaco.

Per garantire un'adeguata individuazione degli effetti indesiderati è importante, da parte degli operatori sanitari riportare qualsiasi evento sospetto, tra cui quelli già conosciuti per monitorare la frequenza degli effetti indesiderati rari e potenzialmente pericolosi che derivano da una somministrazione prolungata del farmaco o da interazioni con altri farmaci che non erano state individuate durante i *trials* clinici.

Nonostante sia facile inviare le segnalazioni al TGA, le segnalazioni volontarie sono in declino, infatti vengono fatte meno di mille segnalazioni dagli operatori sanitari ogni anno¹³⁴, la maggior parte delle segnalazioni provengono dalle imprese farmaceutiche (64.2%)¹³⁵, che ne hanno l'obbligo. Allo stesso tempo gli operatori sanitari tendono a riportare gli effetti indesiderati più gravi a causa dell'impatto sulla salute del paziente ciò però comporta un'alterazione dei dati del DAEN in quanto può contenere maggiori dati legati agli effetti indesiderati più gravi e rari rispetto agli effetti più comuni e meno gravi. Questo difetto di segnalazioni da parte degli operatori sanitari è giustificato da una serie di fattori tra cui: una mancanza di tempo legato ad altre priorità cliniche, una limitata consapevolezza dei meccanismi di segnalazione degli effetti indesiderati e le incertezze attinenti alla causa dell'evento soprattutto in presenza di più malattie e di un trattamento terapeutico caratterizzato dalle somministrazioni di più farmaci, che può causare dubbi sul rapporto di causalità.

¹³⁴ Jennifer H Martin, Catherine Lucas, Reporting adverse drug events to the Therapeutic Goods Administration, <<Australian Prescriber>>, V.44 (2021), n.1, p.2.

¹³⁵ Ibidem.

3.4.4 Le *fast-track pathways*

In Australia, come nel resto del mondo, i pazienti hanno necessità di accedere a nuovi farmaci nel più breve tempo possibile, anche l'industria farmaceutica spinge per accelerare i processi di valutazione per incoraggiare l'innovazione; allo stesso tempo approvazioni più veloci possono aumentare i profitti delle società in quanto il prodotto è disponibile prima sul mercato, infatti i meccanismi accelerati di approvazione riducono l'arco di tempo, rispetto alle procedure tradizionali, per la disponibilità del prodotto; per questi motivi il TGA ha introdotto delle procedure accelerate che permettono di approvare i farmaci per malattie gravi in tempi rapidi e sulla base di limitati dati riguardanti i *trials* clinici.

Nel 2016, il Governo Australiano ha annunciato l'introduzione di due programmi volti alla velocizzazione dell'approvazione di farmaci "*life-saving*" e questi programmi sono la *Priority Review* e la *Provisional Approval Pathway*; lo scopo è stato quello di velocizzare la disponibilità dei prodotti sul mercato rispetto alle procedure ordinarie; un farmaco inoltre può essere sottoposto a queste procedure solo se lo scopo dello stesso è quello di trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mortale o una condizione seriamente debilitante, il prodotto allo stesso tempo deve portare un maggiore vantaggio terapeutico e deve essere migliore per gli *standards* di qualità e di sicurezza rispetto ai prodotti già approvati.

La *Priority Review* permette di completare la valutazione dei dati in 150 giorni lavorativi (la *Standard Review* impiega 255 giorni); per questa procedura si richiede che l'*applicant* fornisca un *dossier* completo basato sui dati che provengono dai *trials* clinici e nel caso di esito positivo, il farmaco viene approvato ancor prima di essere valutato a patto che lo *sponsor* abbia verificato se il prodotto può partecipare a questa procedura.

Il *Provisional Approval Pathway*, rispetto alla *priority review*, garantisce la registrazione temporanea del prodotto, basandosi sui dati clinici preliminari e se approvato, il prodotto è disponibile per due anni. Gli *stages* finali dei *trials* clinici possono durare diversi anni perché devono provare la sicurezza, l'efficacia e la qualità del prodotto, per cui accettare le valutazioni condotte prima di completare questi *trials* permette ai prodotti farmaceutici di essere

venduti sul mercato molto prima rispetto alla normale procedura. Il TGA però permette il ricorso a questa procedura solo se i potenziali benefici di una immediata disponibilità superino i rischi che derivano dai dati incompleti, per esempio un farmaco potrebbe essere potenzialmente *life -saving* ma non sono adeguati i dati sul rapporto beneficio/rischio prodotti durante le prime fasi del *trial*. Lo *sponsor* inoltre dovrà compilare un RMP e dovrà inviare i dati clinici comprensivi sulla sicurezza e efficacia entro il periodo stabilito, se lo *sponsor* non segue il RMP o non soddisfa le condizioni di registrazione, il TGA può revocare la *provisional registration*; infine, se successivamente lo *sponsor* invia tutti i dati finali dei *trials* allora la registrazione non ha più limitazioni di tempo.

I dati registrati con queste procedure, sono sottoposti ad attività prioritarie di farmacovigilanza, in quanto ci potrebbero essere dei dubbi sulla loro sicurezza. Da gennaio 2018, i nuovi farmaci approvati sono segnati con un triangolo nero sul PI o CMI e questo serve per spingere i soggetti a riportare eventuali effetti indesiderati, infatti il simbolo indica che non sono conosciuti i problemi sulla sicurezza del prodotto, in questo modo l'autorità regolatoria incoraggia le persone a fare le segnalazioni in quanto la medicina è nuova.

3.4.5 L'accesso ai farmaci non inseriti nell'ARTG

I farmaci possono essere prescritti ai pazienti solo se inseriti nell'elenco dell'ARTG dall'TGA ma in casi eccezionali possono essere utilizzati prodotti non registrati tramite vari strumenti: lo *Special Access Scheme*, l'*Authorised Prescriber Scheme*, il *Personal Importation* e i *trials* clinici.

Attraverso questi meccanismi qualsiasi medicina, che non è ancora stata registrata perché è sperimentale o venduta oltreoceano, ma non è reperibile sul mercato in Australia, può essere utilizzata eccetto quelle la cui vendita, uso, possesso o fabbricazione è illegale (*illicit drug*).

L'uso di farmaci non registrati è considerato sperimentale, pertanto viene richiesto il consenso scritto del paziente che deve comprendere la natura della sua patologia e deve avere una conoscenza appropriata sulle possibili alternative terapeutiche.

Lo *Special Access Scheme* (SAS), permette l'importazione o la fornitura di un farmaco non registrato per un singolo paziente sotto la supervisione di un medico ed è lo schema più utilizzato. Per usufruire di questo schema il prodotto deve essere sperimentale o deve essere utilizzato per la cura di malati terminali o deve riguardare medicine che trattano condizioni non comuni.

Per ottenere il farmaco tramite il SAS deve essere fatta una richiesta al TGA che valuta se vi sia una sufficiente giustificazione per approvare l'utilizzo del prodotto, per esempio l'Autorità valuta la gravità della condizione di un paziente e se i prodotti già registrati sono idonei a curare il paziente; inoltre, nel caso di autorizzazione, il medico, che prescrive il farmaco, è tenuto a contattare direttamente il fornitore. Il governo quindi non si assume responsabilità per le conseguenze del trattamento come i difetti legati alla produzione, allo stesso tempo il medico che prescrive questi farmaci deve riportare in modo dettagliato qualsiasi effetto indesiderato entro 15 giorni al TGA.

L'*Authorised Prescriber Scheme* invece permette l'accesso a farmaci non registrati per un gruppo di pazienti senza che il TGA autorizzi l'accesso per ognuno di essi. Questi prodotti vengono prescritti da un *authorised prescriber* ovvero da un operatore sanitario che è stato autorizzato dal TGA per la

prescrizione di farmaci non registrati e questi particolari operatori sono tenuti a riportare ogni sei mesi quanti pazienti sono stati trattati con questi farmaci. Il *Personal Importation* invece riguarda l'importazione fatta da un individuo di un medicinale non venduto in Australia per essere utilizzato da lui stesso o da un membro della famiglia (pertanto non deve essere venduta), per essere considerato ad uso personale, la quantità importata non può eccedere tre mesi di terapia e non più di 15 mesi di fornitura può essere ottenuta per anno; allo stesso tempo ci sono limitazioni riguardanti il tipo di farmaco che può essere importato ed inoltre l'accesso a farmaci non approvati non fornisce garanzie circa la qualità e la sicurezza del prodotto importato, pertanto i pazienti devono essere preparati ad accettare non solo i benefici potenziali ma anche gli eventuali danni associati alla somministrazione.

CAPITOLO IV

LE COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI TRA LE AUTORITÀ REGOLATORIE DEL FARMACO

4.1 Le aree di attività legate alla collaborazione internazionale

La collaborazione tra le varie autorità regolatorie contribuisce alla protezione della salute pubblica e permette ai pazienti un accesso tempestivo ai prodotti farmaceutici; infatti, l'impatto della globalizzazione nello sviluppo dei prodotti farmaceutici comporta un'azione da parte dei vari regolatori nazionali volta a incrementare *standards* e approcci condivisi conservando allo stesso tempo la propria indipendenza nel processo decisionale. Questo processo di armonizzazione avviene tramite una serie di modalità tra cui la formazione di organizzazioni multilaterali, come l'*International Council for Harmonization Of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e l'istituzione di *forum* internazionali, come per esempio quelli supportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che hanno come obiettivo rafforzare il processo di armonizzazione attraverso discussioni su questioni prioritarie a livello globale offrendo la propria competenza a paesi con minore esperienza in campo regolatorio. Allo stesso tempo le autorità regolatorie hanno iniziato a costituire delle collaborazioni strategiche per scambiare esperienze e informazioni su argomenti scientifici e per affrontare sfide comuni volte all'armonizzazione dei requisiti regolatori o di produzione; i processi di fabbricazione di un prodotto, infatti, possono essere effettuati in differenti Stati o in differenti continenti e una medicina di solito può essere distribuita in varie regioni, inoltre i *trials* clinici, che servono per supportare i dati per il processo di autorizzazione del farmaco, possono essere condotti tra vari Stati nel mondo. Pertanto, in questo contesto di globalizzazione, la cooperazione internazionale tra i regolatori svolge una funzione rilevante per supervisionare la catena di distribuzione, per evitare una duplicazione del lavoro regolatorio e per sfruttare al meglio le risorse. Lo scopo delle collaborazioni internazionali è di garantire uno *standard* elevato di qualità del prodotto farmaceutico, la sicurezza della catena di distribuzione,

la correttezza dei dati usati a sostegno dei *trials* clinici e dei processi di produzione, nonché incoraggiare un approccio globale ai processi di autorizzazione e di monitoraggio delle medicine, promuovere un uso efficace delle risorse delle autorità regolatorie globali per evitare la duplicazione non necessaria di azioni e per velocizzare la comunicazione al pubblico di questioni comuni e rilevanti.

In aggiunta, la collaborazione a livello internazionale si sposta da un processo di armonizzazione dei requisiti tecnici a un “*convergence-based approach*”, ovvero a uno scambio di informazioni tramite cooperazioni multilaterali, con tutti i vantaggi che ne derivano. Infine, vi sono anche i *Fellowship programmes*,² bandi di mobilità di breve periodo per esperti del settore tra le varie autorità regolatorie, che favoriscono uno scambio delle migliori pratiche, rafforzano una mutua comprensione e una collaborazione più stretta.

4.2 Gli accordi internazionali

In una crescente globalizzazione del mercato farmaceutico e in un mondo in cui le questioni riguardanti la salute pubblica vanno oltre i confini nazionali, la cooperazione tra le autorità regolatorie diventa essenziale per evitare duplicazioni delle attività regolatorie; gli accordi internazionali rappresentano la base per questi rapporti, permettendo la condivisione delle informazioni attinenti alle ispezioni e al monitoraggio dei medicinali.

Gli Accordi internazionali sono di diverso tipo, permettono alle parti firmatarie di condividere informazioni confidenziali o di facilitare l'accesso del prodotto sul mercato e di raggiungere una maggiore armonizzazione a livello internazionale proteggendo la salute pubblica. Gli accordi internazionali si possono dividere in due categorie: *Cooperative Arrangements*, che include i protocolli di intesa e i *Confidentiality Arrangements*.

Il *Cooperative Arrangement* è un'intesa fra due o più autorità regolatorie attraverso il quale le parti si impegnano a svolgere attività di collaborazione; in presenza di questo accordo non è possibile lo scambio di informazioni confidenziali eccetto che in presenza di un *Confidentiality Arrangement*.

Sempre il *Cooperative Arrangement* permette inoltre alle autorità di collaborare tra di loro per avvantaggiare gli interessi di salute pubblica. All'interno dei *Cooperative Arrangements* rientra il protocollo d'intesa o *Memorandum of Understanding* (MOU): un accordo formale e non vincolante tra le parti che definisce le linee di autorità, le responsabilità e le procedure cooperative; l'intento del MOU è quello di migliorare la protezione del consumatore tramite un uso più efficace delle risorse collettive e di eliminare la duplicazione delle attività.

Il *Confidentiality Arrangement*, invece, è un documento che stabilisce la cornice legale che permette, tra le varie autorità o a organizzazioni internazionali, la condivisione di informazioni riservate, di solito riguardanti le domande per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o segnalazioni su effetti indesiderati o sulle constatazioni delle ispezioni come parte di attività regolatorie o di cooperazione nell'applicazione della legge.

Tra gli accordi internazionali, è importante inoltre richiamare i *Mutual Recognition Agreements*, che riguardano la valutazione sulla conformità dei prodotti regolati, tra cui il reciproco riconoscimento delle *Good Manufacturing Practices* (GMP). Questi accordi servono a facilitare l'accesso al mercato dei prodotti, proteggendo al contempo la salute dei consumatori attraverso un migliore processo di armonizzazione degli *standards*. Il MRA, avendo differenti scopi, permette pertanto alle parti firmatarie di affidarsi ai reciproci sistemi di ispezione per il controllo delle GMP, permette lo scambio di informazioni sui difetti di qualità e consente l'esenzione del prodotto importato sul loro territorio dai *tests*.

4.2.1 Gli accordi internazionali tra EMA e FDA

La Commissione europea, l'EMA e l'FDA collaborano insieme in varie aree, condividendo le migliori pratiche e riducendo gli sforzi per evitare le duplicazioni e per promuovere la salute pubblica. Per facilitare questa collaborazione, sono stati stipulati *confidentiality arrangements* dal 2003, per lo scambio di informazioni commerciali confidenziali riguardanti le procedure di autorizzazione; lo scambio di informazioni confidenziali copre l'intero ciclo di vita del prodotto come le informazioni che riguardano i pareri scientifici, le *orphan designation* e le informazioni riguardanti le attività *post-marketing*, i dati sulla farmacovigilanza come le reazioni avverse, i *reports* che derivano dalle attività ispettive attinenti al rispetto della *Good Manufacturing Practice* (GMP) e della *Good Clinical Practice* (GCP).

L'Unione Europea e la *Food and Drug Administration* (FDA), inoltre hanno firmato *Mutual Recognition Agreement*¹³⁶ (MRA) sulla *Good Manufacturing Practice* e questo permette all'EMA e all'FDA di condividere informazioni sulle ispezioni e sui difetti attinenti alla qualità del prodotto, di affidarsi ad ispezioni reciproche condotte per alcuni tipi di medicinali e di evitare di testare prodotti una volta entrati nel loro territorio. Allo stesso tempo, sia l'EMA che l'FDA partecipano alle ispezioni sulle GMPs, ciò permette di aumentare il monitoraggio dei siti di produzione e di ridurre la duplicazione di attività tra le autorità. Gli stabilimenti che producono i principi attivi o che finiscono il prodotto farmaceutico usato dai pazienti sono soggetti a ispezioni di routine di esperti delle autorità, per determinare il rispetto dei GMPs. Durante un'ispezione si valuta se lo stabilimento ha un sistema efficace di gestione degli *standards* di qualità, se ha procedure operative robuste, se le materie prime sono di qualità e se svolgono dei *tests* affidabili. Attraverso il MRA, le ispezioni su prodotti condotte da esperti di una autorità possono essere riconosciute da un'altra autorità, facilitandone le attività e riducendo le doppie ispezioni. Per esempio, uno Stato membro dell'Unione può accettare la valutazione da parte della FDA di un prodotto che verrà importato

¹³⁶ Per il Mutual Recognition Agreement, la Commissione Europea è responsabile della negoziazione e può consultare l'EMA.

in Europa, e viceversa i giudizi degli esperti dell'EMA possono essere riconosciuto dalla FDA.

Questo accordo è stato sottoposto a vent'anni di trattative, nel 1998 infatti gli Stati Uniti e la Comunità Europea firmarono un *Mutual Recognition Agreement* che includeva, tra le altre cose, un *Pharmaceutical Annex* che forniva un anticipato e limitato affidamento alle ispezioni reciproche attinenti al GMPs; nonostante i propositi, tuttavia, questo primo accordo non fu mai pienamente attuato. Nel 2012 il *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) ha attribuito all'Agenzia la facoltà di entrare nell'accordo per riconoscere le ispezioni condotte da autorità straniere che dispongono della stessa capacità e procedure imposte negli Stati Uniti. Pertanto, successivamente all'FDASIA, le due autorità hanno iniziato a contrattare per modificare l'*Annex* e allo stesso tempo hanno controllato se le procedure di supervisione fossero equivalenti; questo processo fu completato nel 2017, rappresentando una novità in quanto l'FDA non aveva mai riconosciuto prima le ispezioni fatte da altre autorità regolatorie. Questo accordo ha fornito importanti vantaggi: infatti fino a prima di questo accordo l'Unione Europea e l'FDA avevano alcune volte ispezionato gli stessi locali nello stesso anno; il MRA riduce questa duplicazione, permettendo alle due autorità di ricollocare le loro risorse verso l'ispezione di locali associati a più elevati livelli di rischio per la salute pubblica e permettendo di indentificare più facilmente i problemi legati alla fornitura delle medicine e di prevenire la distribuzione di medicinali di povera qualità. Attualmente il MRA riguarda il riconoscimento delle ispezioni condotte nei rispettivi territori, dei locali di produzione dei medicinali per uso umano anche se si sta valutando la possibilità di includere i prodotti veterinari, i vaccini e i farmaci emoderivati. Infine, l'EMA e l'FDA stanno avviando un progetto pilota per fornire un parere scientifico parallelo su questioni scientifiche durante le fasi di sviluppo del nuovo prodotto farmaceutico.

4.3 Le organizzazioni multilaterali

Le autorità regolatorie partecipano anche a una serie di iniziative multilaterali che permettono la riunione delle medesime a livello globale con lo scopo di promuovere il riavvicinamento degli *standards* globali, di aumentare la condivisione delle informazioni e di indirizzare le sfide comuni. Infatti, attraverso il processo di armonizzazione, le varie autorità regolatorie si uniformano ai requisiti tecnici per lo sviluppo e per la vendita dei prodotti farmaceutici; questo comporta vari benefici come la garanzia di condizioni favorevoli per sostenere un accesso tempestivo ai farmaci, la promozione della competizione e dell'efficienza e la riduzione di duplicazione delle ispezioni. Le autorità regolatorie per garantire la sicurezza e l'efficacia dei prodotti farmaceutici sono coinvolte in alcune organizzazioni internazionali come: *International Council for Harmonisation (ICH)*, *International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP)* e l'*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)*.

L'*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, riunisce insieme le autorità regolatorie e i rappresentanti dell'industria farmaceutica nel mondo, ha lo scopo di raggiungere una migliore armonizzazione a livello globale per lo sviluppo e per garantire ai prodotti *standards* elevati di sicurezza, efficacia e di qualità. L'ICH raggiunge l'armonizzazione attraverso lo sviluppo di linee guida e requisiti tecnici per lo sviluppo, per l'approvazione e per il monitoraggio delle medicine coinvolgendo le autorità regolatorie e i rappresentanti dell'industria; i suoi membri dunque si impegnano ad attuare le linee guida; mantengono un *forum* di dialogo costruttivo su questioni scientifiche tra le autorità e l'industria farmaceutica sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti e contribuiscono alla protezione della salute pubblica da una prospettiva internazionale. L'ICH fin dalla sua istituzione nel 1990, si è gradualmente evoluta per rispondere agli sviluppi globali nel settore farmaceutico, attualmente include 17 membri (le autorità regolatorie dell'Unione Europea, dell'Giappone e degli Stati Uniti) e 32 osservatori (tra cui l'OMS) tra autorità regolatorie nazionali e rappresentanti dell'industria farmaceutica.

L'*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) è un *forum* che sostiene la cooperazione internazionale tra le autorità regolatorie dei medicinali, la coalizione infatti ha lo scopo di identificare le modalità che permettono un migliore utilizzo delle risorse, lo sviluppo di strategie per indirizzare le emergenti e attuali sfide nella regolamentazione dei prodotti farmaceutici e una direzione per le aree di attività comune. Per raggiungere questi scopi, l'ICMRA sostiene la condivisione di informazioni, rafforza la comunicazione e garantisce un migliore sfruttamento delle risorse. La volontà di creare una Coalizione Internazionale delle Autorità Regolatorie dei medicinali è nata dall'esigenza di rispondere alle tendenze diffuse nell'ambito del contesto regolatorio mondiale, per esempio, i medicinali e i loro componenti sono prodotti sempre più complessi e gestirne i rischi e benefici richiede collaborazione a livello internazionale tra i diversi organi regolatori per agevolare l'accesso a risorse collettive e alle migliori professionalità tecnico-scientifiche disponibili. Su questo contesto, le autorità regolatorie devono agire sia a livello nazionale sia a livello mondiale in maniera collaborativa e l'ICMRA riveste in tale contesto un ruolo di coordinamento strategico e di *leadership* che fornisce indicazioni per una serie di competenze comuni al mandato di molte autorità regolatorie, ciò comporta anche favorire l'innovazione e promuovere la ricerca e lo sviluppo dei farmaci, agevolare una rapida individuazione di problemi emergenti e la successiva risposta coordinata su base plurinazionale, nonché una più consapevole allocazione delle risorse e consapevolezza nel disporre a livello nazionale di funzioni e sistemi regolatori forti nel contesto mondiale.

L'ingresso nell'ICMRA è volontario ed è aperto a tutte le autorità regolatorie, le autorità regolatorie che attualmente fanno parte dell'ICMRA sono 22, come le autorità dell'Australia (TGA), del Brasile (ANVISA), della Cina (CFDA), del Giappone (PMDA), degli Stati Uniti (FDA), dell'Italia (AIFA), dell'Unione Europea, l'OMS vi partecipa come osservatore.

L'*International Pharmaceutical Regulators Programme* (IPRP), ha lo scopo di creare un ambiente di scambio delle informazioni per i regolatori su questioni di interesse reciproco e di cooperazione a livello regolatorio, è stato istituito il 1° gennaio 2018 e i suoi membri sono i rappresentanti delle autorità di regolamentazione. È stato istituito per la creazione di un *forum* volto allo

scambio di informazioni da parte dei membri e degli osservatori su questioni attinenti alla regolazione farmaceutica, alla promozione e all'armonizzazione, con l'obiettivo di aiutare a sfruttare i vantaggi derivanti dalla costituzione di un ambiente regolatorio globale, fornendo allo stesso tempo un supporto per l'implementazione delle linee guida ICH e facilitando la condivisione delle informazioni. L'IPRP, pertanto, offre dei benefici tangibili ai suoi membri e agli osservatori e si impegna a promuovere la diffusione delle informazioni e la collaborazione per la protezione della salute pubblica, per facilitare l'accesso delle medicine e per indirizzare le emergenti sfide in ambito globale; questo ente regolatorio è formato da 26 membri tra cui EMA, TGA e FDA e da due osservatori (OMS e EDQM).

Infine, è importante richiamare l'*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* (EDQM), un direttorato del Consiglio d'Europa: si tratta di un'organizzazione che protegge la salute pubblica permettendo lo sviluppo, il supporto, l'implementazione e il monitoraggio sull'applicazione degli *standards* sulla qualità delle medicine e del suo utilizzo sicuro.

Sono riconosciuti come un parametro scientifico a livello globale, pertanto le guide e gli *standards* sviluppati dal EDQM hanno un impatto positivo sulla salute pubblica, e l'organizzazione contribuisce a garantire l'accesso dei pazienti a medicine di buona qualità a promuoverne e proteggerne la salute umana attraverso la fornitura di *standards* ufficiali per la produzione e il controllo sulla qualità delle medicine in tutti gli Stati firmatari, inoltre può ispezionare i luoghi di produzioni delle sostanze.

Pertanto, l'*European Pharmacopoeia*, fornisce un riferimento legale e scientifico per il controllo sulla qualità dei medicinali; l'organizzazione è formata da 39 membri e 28 osservatori come l'OMS e il *Taiwan Food and Drug Administration*; tutti i produttori di medicine devono soddisfare questi *standards* qualitativi per vendere il prodotto negli Stati firmatari.

4.3.1 I rapporti tra l'EMA e l'Organizzazione Mondiale Della Sanità

L'OMS è un collaboratore molto importante per l'EMA, in quanto permette all'Agenzia di avvicinarsi con altre autorità regolatorie; con quelle con cui non ha stipulato un contratto confidenziale, consente inoltre un'armonizzazione scientifica, una cooperazione tecnica e una collaborazione internazionale sulla farmacovigilanza. Nel 2015 è stato stipulato un *Confidentiality Arrangement* tra l'EMA, la Commissione Europea e l'OMS che riguarda la divulgazione di informazioni riservate sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti medicinali già autorizzati o sottovalutazione nell'Unione Europea. Secondo questo accordo l'EMA e l'Organizzazione Mondiale della Sanità possono scambiare informazioni attinenti alle attività di farmacovigilanza, soprattutto legate agli effetti indesiderati, alle informazioni su procedure di autorizzazione di prodotti che hanno un significativo interesse pubblico e ai dati che provengono dalle attività ispettive. Entrambe poi collaborano tra di loro per fornire assistenza tecnica e scientifica, questo scambio infatti permette di accelerare l'accesso dei pazienti a nuovi medicinali innovativi e di migliorare la sicurezza dei farmaci. Infine, l'EMA coopera con l'OMS per fornire un parere scientifico su prodotti farmaceutici da vendere fuori l'Europa, in paesi in via di sviluppo, si tratta dell'"*Article 58 procedure*" o "*EU-M4all*", che facilita il processo di registrazione in Stati dove le risorse regolatorie potrebbero essere limitate. Per essere idonei a questa procedura i farmaci o vaccini, innovati o generici, devono essere intesi per la cura o per la prevenzione di malattie di interesse pubblico o in presenza di un *unmet medical need* come HIV/AIDS, malaria o tubercolosi e questo parere è rilasciato nel rispetto dell'articolo 58 del Regolamento n.726/2004. Tale procedura combina le valutazioni scientifiche dell'EMA con le valutazioni degli esperti dell'OMS e con gli esperti dell'autorità nazionale del paese in via di sviluppo; in questo modo si tiene conto anche degli esperti sulla specifica malattia e sulle conoscenze locali, il CHMP pertanto valuta le medicine e i vaccini utilizzando la stessa procedura e pertanto seguendo gli stessi *standards* per l'approvazione delle medicine vendute in Europa. A seguito dell'analisi, l'EMA pubblica la valutazione scientifica sul rapporto benefici/rischi associati al prodotto con lo scopo di

facilitarne la valutazione su qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco e consentirne la registrazione nel *target country*. I regolatori che provengono da questi paesi possono decidere se registrare il farmaco sottoposto alla valutazione scientifica dell'EMA. Pertanto, partecipano attivamente al processo che è aperto a nuove terapie innovative, come *Mosquirix*¹³⁷, il primo vaccino antimalarico da inoculare ai bambini in aeree in cui la malaria è endemica, per l'immunizzazione attiva dei bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 mesi che ha ottenuto un parere scientifico positivo dall'EMA nel 2015.

¹³⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-medicines-use-outside-eu-eu-m4all_en.pdf

4.4 Cluster Activities

Le Collaborazioni strategiche tra le varie autorità si possono manifestare in varie forme, per esempio dal 2004 gli esperti che provengono dall'EMA e dall'FDA e successivamente gli esperti provenienti da altre autorità regolatorie si sono incontrate, tramite videoconferenze per scambiare le esperienze e le visioni su argomenti scientifici, in questo caso infatti queste interazioni riguardavano specifici argomenti. I *clusters* pertanto sono aree di cooperazione incentrate su specifici argomenti o specifiche aree terapeutiche volte allo scambio di informazioni; il tipo di informazioni scambiate riguarda le richieste per l'autorizzazione all'immissione in commercio, l'estensione delle indicazioni, i *risk-management plans* e i dati sulle attività di monitoraggio *post-marketing*; come precedentemente descritto, inizialmente i *clusters* erano organizzati tra gli esperti dell'EMA e dell'FDA, successivamente anche altri esperti provenienti da altri *global regulators*, come *Health Canada* o la TGA hanno incominciato a partecipare ad alcuni *clusters*. Per esempio, l'EMA organizza *clusters* con FDA e *Health Canada* sugli *Advanced-therapy medical product*, dal 2008 si riuniscono cinque volte all'anno in teleconferenza per comprendere meglio gli approcci regolatori per le *Advanced-therapy medical product* (ATMPs); i documenti scambiati riguardano pareri scientifici o i *report* delle valutazioni *post-marketing*. Un altro *cluster* da ricordare è quello dei prodotti pediatrici che si riunisce dalle dieci alle venti volte l'anno, istituito nel 2007 vi partecipa l'EMA, l'FDA, *Health Canada*, TGA e l'Autorità regolatoria giapponese (PMDA), lo scopo è quello di aiutare lo sviluppo dei prodotti pediatrici e di scambiare le informazioni che riguardano le domande per il rilascio dell'autorizzazione e le informazioni riguardanti lo sviluppo del prodotto.

4.5 Le collaborazioni tra le autorità regolatorie per la lotta contro il Covid-19

Lo sviluppo delle collaborazioni internazionali tra i *global regulators* permette l'integrazione degli strumenti di monitoraggio a favore di una migliore salvaguardia della salute pubblica. Nel corso degli anni le autorità regolatorie hanno giovato dell'esperienza reciproca per promuovere la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei prodotti farmaceutici per il benessere della collettività; attualmente, questo percorso di collaborazione viene utilizzato per rispondere alla pandemia da SARS-CoV-2. Sin dall'inizio della pandemia, infatti, i *clusters* hanno cambiato le loro priorità incentrandosi sulla lotta contro il Covid-19; per esempio, il gruppo di esperti sui vaccini si è espanso, diventando un *forum* multilaterale di discussione sulle questioni regolatorie attinenti allo sviluppo dei vaccini, mentre il gruppo legato alla carenza di farmaci collabora alla condivisione di strategie e di informazioni sulle carenze dovute alla pandemia e alle interruzioni delle forniture. Inoltre, le autorità regolatorie globali, come per esempio EMA ed FDA, collaborano tra di loro per semplificare lo sviluppo dei vaccini contro il Covid-19 o dei trattamenti contro di esso, riunendosi spesso, in gruppi di discussione volti allo scambio di informazioni e dati che provengono da *trials* clinici.

Il 6 novembre 2020, l'ICMRA e l'OMS, al fine di garantire un accesso veloce a medicine e vaccini sicuri ed efficaci hanno trasmesso una dichiarazione congiunta sulla necessità di potenziare gli strumenti di armonizzazione regolatoria globale sui vaccini e le cure mediche del Covid-19. Tramite questa *joint statement*, quindi, l'ICMRA e l'OMS hanno ribadito che i vaccini e le terapie contro il Covid-19 possono essere approvate rapidamente solo se supportate da prove scientifiche solide che permettono ai *regulators* di concludere una valutazione positiva sul rapporto benefici/rischi; allo stesso tempo si impegnano a porre azioni concrete per garantire un accesso equo a farmaci sicuri, efficaci e di qualità per la cura del Covid-19; allo stesso tempo le autorità regolatorie e gli *stakeholders*, incluse le istituzioni pubbliche, devono lavorare per favorire *trials* clinici che forniscano risultati robusti, devono condividere tra regolatori i dati in tempo reale per facilitare l'approvazione contemporanea in più Stati, si devono impegnare a rendere

trasparenti i risultati dei *trials* clinici per sostenere le decisioni regolatorie e devono lavorare insieme per prevenire o mitigare gli *shortages*. L'ICMRA inoltre organizza dei *workshops* incentrati sullo sviluppo delle terapie contro il Covid-19; si tratta di incontri basati su studi osservazionali e dati reali per valutare approcci strategici che permettano di sostenere una consapevolezza e un allineamento comune. Infine, i *global regulators* riconoscono la sfida proveniente dalla pandemia globale e riconoscono la necessità di collaborare tra di loro per velocizzare la distribuzione sul mercato di vaccini sicuri ed efficaci per proteggere e per promuovere la salute pubblica.

CAPITOLO V

IL RUOLO DELLE AUTORITÀ REGOLATORIE NELLO SVILUPPO E NELLA FORNITURA DEI VACCINI ANTI COVID-19

5.1 La necessità di sviluppo e di distribuzione

La pandemia da Covid-19 è un'emergenza sanitaria di rilevanza internazionale che ha causato un aumento della mortalità globale e ha portato le economie nazionali in uno stato di recessione. Pertanto gli elevati tassi di trasmissione del *virus* e la rapida diffusione della sindrome respiratoria acuta grave da esso causato, che caratterizzano l'attuale pandemia, hanno determinato la necessità di uno sviluppo rapido di terapie e vaccini sicuri ed efficaci, in modo parallelo con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche sulla malattia; nonostante la diffusione del *virus* possa essere mitigata attraverso il distanziamento e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI), queste modalità di prevenzione non sono in grado di bloccare in modo definitivo la diffusione della malattia. Pertanto, la priorità principale della comunità scientifica è stata di presentare alle autorità regolatorie a livello globale progetti di sviluppo di opzioni preventive e terapeutiche in grado di contrastare l'emergenza, in particolare i vaccini anti Covid-19. Infatti, è inverosimile che la pandemia termini in assenza di vaccini che proteggano dalla malattia e che blocchino la trasmissione per poter raggiungere l'immunità di gregge. La vaccinazione di massa in grado di ridurre il numero soggetti sensibili all'infezione, rappresenta una strategia di successo per prevenire la diffusione di molte malattie infettive; infatti, oltre a fornire una protezione individuale, i programmi di vaccinazione di massa hanno lo scopo di ottenere l'immunità di una larga parte della popolazione e solo in questo modo arrivare anche a proteggere la parte non vaccinata, immunocompromessa o *immunologically naive* (ovvero mai entrata in contatto con l'agente patogeno). Per ottenere il risultato prefissato di ridurre i danni causati dalla malattia e ridurre il numero di infetti, i vaccini devono dimostrare l'efficacia non solo attraverso la riduzione della durata e della gravità dei sintomi, ma anche riducendo i livelli di trasmissione e di infezione.

Le autorità regolatorie di vari paesi, infatti, partecipano alle procedure di sviluppo dei vaccini per valutare la loro efficacia e la loro sicurezza al fine di rilasciare l'autorizzazione per l'uso in stato di emergenza o approvarli con delle condizioni come, per esempio, l'obbligo da parte dei fornitori di proseguire gli studi clinici sul vaccino anche dopo la distribuzione sul mercato.

Data la necessità di urgenti contromisure per arrestare la pandemia, alcune autorità regolatorie definite dall'OMS “*stringent regulatory authorities*”¹³⁸, quali l'FDA e l'EMA, hanno evidenziato la necessità per questi vaccini di ottenere un *emergency use authorization* (EUA) oppure una *conditional marketing approval*, rispettivamente. Per l'approvazione di questi vaccini l'autorità regolatoria deve utilizzare come criteri di valutazione gli stessi utilizzati per l'approvazione dei farmaci, ovvero deve valutare che il rapporto positivo tra i benefici e rischi giustifichi la temporanea fornitura dei vaccini; in questo caso una valutazione positiva non può essere rilasciata per i vaccini che producono solo vantaggi modesti o se dalle sperimentazioni non sono stati prodotti dati sufficienti per permettere una valutazione dei profili sulla sicurezza.

I Paesi più sviluppati, inoltre, hanno avviato programmi e misure volte a velocizzare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione dei vaccini; per esempio, per accelerare lo sviluppo dei vaccini candidati, gli Stati hanno concluso con gli sviluppatori *Advanced Market Commitments*.

Nell'Ottobre 2020, l'FDA ha pubblicato un documento intitolato “*Emergency use authorization for vaccines to prevent Covid-19 -Guidance for Industry*” in cui l'Agenzia dichiara la sua volontà nel dare l'*emergency use authorization* (EUA) a un vaccino sulla base della valutazione dei risultati di efficacia prodotti durante la terza fase delle sperimentazioni cliniche. In questo documento l'FDA dichiara inoltre che l'obiettivo primario del vaccino, per essere considerato adeguato e per ottenere l'EUA, deve stimare almeno il 50% di efficacia rispetto al placebo.

¹³⁸ La qualifica di *stringent regulatory authority* è attribuita, dall'OMS ai membri dell'*Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), tra cui la Commissione europea, l'FDA ecc, oppure viene attribuita agli osservatori del ICH o alle autorità regolatorie che hanno stipulato un *mutual recognition agreement* con un membro del ICH.

L'*European Medicines Agency* (EMA) ha dichiarato invece la sua intenzione di approvare vaccini anti Covid-19 anche con efficacia inferiore al 50%, dunque una soglia più bassa rispetto a quella fissata dall'FDA e dall'EMA stessa per quanto concerne i vaccini antinfluenzali.

I *regulators* a livello globale sono pertanto sottoposti a pressioni pubbliche, sanitarie, economiche e politiche inedite, per stimolare lo sviluppo e la distribuzione dei vaccini al di fuori del contesto delle sperimentazioni cliniche; il processo di distribuzione deve però rimanere trasparente, in quanto la disinformazione o la diffusione di informazioni distorte può comportare in molti contesti delle situazioni di incertezza.

Pertanto, un immenso interesse globale è sorto per lo sviluppo e per la distribuzione di vaccini sicuri ed efficaci e in meno di un anno dall'inizio della pandemia molti vaccini hanno ricevuto un *emergency use authorization*; grazie a ciò, molti Stati hanno avviato un programma di vaccinazione tempestivo.

Tuttavia, per arrestare la pandemia non sono sufficienti i vaccini attualmente distribuiti, infatti bisogna garantire un continuo sviluppo e una continua fornitura di vaccini sicuri ed efficaci, nonché investire sulla ricerca, sullo sviluppo, coordinare le sperimentazioni cliniche, autorizzare i vaccini in modo trasparente, monitorare la fase di produzione e di distribuzione, ed infine garantirne un accesso equo e incoraggiarne l'inoculazione attraverso un maggiore coinvolgimento pubblico e una cooperazione tra i governi. Sebbene alcuni vaccini abbiano ottenuto o stiano per ottenere delle *emergency use authorizations* o delle *conditional marketing authorizations*, la distribuzione e l'inoculazione dei vaccini porta con sé delle difficoltà, come per esempio le costose modalità di conservazione (il vaccino "Comirnaty", prodotto dalla Pfizer/BioNTech prevede la conservazione in celle frigorifere con temperature all'incirca di -70°C); ciò comporta degli ostacoli alle campagne di vaccinazione globale soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Inoltre, non ancora è conosciuta la durata dell'immunizzazione data dai vaccini e la loro efficacia nel tempo con la comparsa delle nuove varianti. Nel dicembre 2020, a meno di un anno dalla pandemia, alcuni vaccini sono stati autorizzati e questo traguardo non si sarebbe realizzato senza sforzi enormi, collaborazioni e assistenza finanziaria.

Per questa prima generazione di vaccini, infatti, i governi hanno utilizzato meccanismi volti a stimolarne la ricerca e lo sviluppo, come l'assegnazione alle società farmaceutiche di aiuti diretti o attraverso la stipulazione di *Advanced Market Commitments* (AMC), che mirano ad accelerare la ricerca e lo sviluppo del vaccino. Il modello AMC nasce per arginare l'insufficienza o l'inadeguatezza degli investimenti volti alla ricerca dei vaccini necessari per combattere l'infezione nel breve termine.

Gli incentivi finanziari, infatti, sono necessari per garantire lo sviluppo di vaccini sicuri, efficaci e di qualità e per la produzione di futuri vaccini di seconda generazione capaci di adeguarsi ai continui cambiamenti dei bisogni della popolazione, primo fra tutti l'emergere di nuove varianti; questi incentivi sono giustificati dagli elevati costi per lo sviluppo dei farmaci.

5.1.1 *La European Health Emergency Preparedness and Response Authority*

Nel settembre 2020 La Presidente della Commissione Europea Ursula von der Leyen ha dichiarato la volontà di istituire la *European Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA)* per garantire una preparazione migliore per le future epidemie, capace di sostenere lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di contromisure mediche durante uno stato di emergenza sanitaria. La pandemia infatti ha mostrato le vulnerabilità del sistema europeo a rispondere a una crisi sanitaria; gli Stati Membri di fatto hanno incontrato difficoltà nel monitoraggio, nello sviluppo e nella distribuzione paritaria di contromisure mediche come i dispositivi di protezione individuale, le medicine essenziali e i vaccini; alcuni dispositivi come i ventilatori polmonari, i dispositivi di protezione individuale e le medicine utilizzate in terapia intensiva erano irrimediabili durante lo scoppio della pandemia. Pertanto, l'emergenza sanitaria ha evidenziato i difetti nella catena di distribuzione e l'inadeguatezza delle capacità di produzione nell'Unione Europea, che per rispondere a queste problematiche ha sottolineato la necessità di istituire un'azione preventiva a livello centralizzato anche garantire una risposta congiunta e adeguata. Ciò è stato ottenuto attraverso un'attività congiunta di analisi della situazione e raccolta dati sullo stato epidemiologico, tramite la mobilitazione di ingenti fondi e attraverso l'introduzione di flessibilità regolatorie per accelerare lo sviluppo dei vaccini e delle terapie. Per l'istituzione dell'HERA, l'Unione Europea vede come esempio positivo la *US Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)*, che ha dimostrato che gli investimenti nel campo della salute rappresentano un ruolo fondamentale nell'accelerare lo sviluppo di nuove contromisure e di aumentare le capacità di produzione.

Questa nuova Autorità lavorerà in sinergia con le esistenti agenzie europee, in particolare con l'EMA; il nuovo organo inoltre fornirà, nel rispetto delle competenze dei singoli Stati, un valore aggiunto nell'indirizzare gli stessi attraverso le difficoltà di gestione dell'emergenza sanitaria, che gli Stati singoli non sono capaci di affrontare. L'istituzione dell'HERA rappresenta quindi un elemento chiave nell'istituzione di una forte *European Health Union* volta a sostenere le capacità degli Stati nel rispondere a una situazione

di emergenza, a garantire un accesso paritario e ad assicurare la disponibilità di adeguate contromisure contro l'emergenza sanitaria.

Un'azione intrapresa a livello europeo, pertanto, permette l'adozione di soluzioni più efficaci nella valutazione dell'emergenza, nella definizione delle priorità, nel monitoraggio in tempo reale della domanda e della fornitura di contromisure, nella trasparenza delle informazioni, nel comprendere la catena di fornitura e nell'ottimizzare gli investimenti pubblici. In modo analogo, l'istituzione dell'HERA favorisce la risoluzione di problemi legati all'emergenza sanitaria come le disfunzioni di mercato e come l'immediato aumento della domanda, attraverso la creazione di strutture innovative, attraverso la salvaguardia di un accesso equo, attraverso la promozione della ricerca, dell'innovazione e dello sviluppo di tecnologie; in questo modo l'Autorità garantisce una protezione della salute contribuendo a migliorare le condizioni sanitarie dei cittadini europei attraverso la distribuzione delle terapie migliori.

5.1.2 Garantire un accesso equo globale ai vaccini

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha istituito, insieme al CEPI e al GAVI, il programma COVAX per garantire un'allocazione adeguata nel mondo dei vaccini e per assicurare un accesso universale; durante la pandemia da influenza H1N1 infatti, i paesi più sviluppati hanno acquisito la maggior parte della fornitura globale di vaccini, lasciando inadeguate quantità ai paesi più poveri che erano invece tra quelli più colpiti; per evitare pertanto il ripetersi di questa situazione, nell'aprile 2020 l'OMS ha annunciato l'istituzione di un meccanismo di allocazione globale chiamato *Covid-19 Vaccine Global Access Facility* (COVAX), che è un'iniziativa volta a sostenere la ricerca, lo sviluppo, la produzione di una serie di candidati vaccini, ad assicurare prezzi bassi per i vaccini onde poterli fornire a tutti i paesi partecipanti, a prescindere dai loro livelli di reddito.

Il COVAX permette inoltre l'accesso ai paesi in via di sviluppo e ai paesi sviluppati che non hanno stipulato accordi con i produttori, a un diversificato portafoglio di vaccini; pertanto, il COVAX rappresenta per loro “un'ancora di salvezza” e l'unica alternativa per garantire ai loro cittadini un accesso ai vaccini.

Lo scopo iniziale è quello di rendere disponibile due milioni di dosi alla fine del 2021, di cui il 60% da distribuire ai paesi in via di sviluppo, per proteggere i soggetti più a rischio e più vulnerabili. Nel febbraio 2021 il COVAX ha spedito le prime dosi in Costa d'Avorio e in Ghana. In questo modo, i paesi sviluppati possono acquisire le dosi a un prezzo stimato di undici dollari a dose, mentre i paesi in via di sviluppo possono acquistare le dosi ad un prezzo più basso e finanziato da aiuti pubblici.

Per garantire un'allocazione globale delle dosi, la vaccinazione deve procedere a fasi, dando priorità alla protezione dei soggetti più vulnerabili come gli anziani o gli operatori sanitari, prima di vaccinare una fetta della popolazione più ampia; secondo il modello COVAX tutti i paesi partecipanti devono inizialmente ricevere abbastanza dosi per vaccinare il 20% della popolazione prima di poter proseguire con la campagna vaccinale, per il rispetto dell'equità globale. In questo modo il COVAX permette di incrementare la possibilità di accedere ai vaccini in modo rapido e sicuro,

infatti gli Stati che partecipano a questo meccanismo hanno accesso a un vasto assortimento di vaccini; il meccanismo garantisce inoltre un monitoraggio sullo sviluppo di vaccini per identificare i candidati più adeguati e collabora con i produttori per incentivare l'espansione della produzione attraverso degli investimenti e attraverso degli aiuti.

5.2 I vaccini

I coronavirus sono un'ampia famiglia di *virus* respiratori chiamati in questo modo in quanto le particelle superficiali (peplomeri o *spikes*) sono decorate con grandi punte, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico. Sono *virus* che possono causare malattie da lieve o moderata intensità, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie come la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*) e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave *Severe Acute respiratory syndrome*). Come per l'influenza questa famiglia è composta da *virus* a RNA a singolo filamento.

Le epidemie da SARS (2003) e da MERS (2014), sono state caratterizzate da breve durata ed elevata mortalità; il MERS si presenta sporadicamente, mentre la SARS non circola dal 2008.

L'infezione Covid-19 si manifesta in forma acuta nei soggetti fragili, negli anziani con significanti comorbidità, ma allo stesso modo il SARS-CoV-2 può risolversi in infezioni asintomatiche, pur mantenendo la sua alta contagiosità sia prima che poco dopo l'insorgenza dei sintomi; in questa situazione vi è necessità di raggiungere una certa percentuale di immunità (60%-70% della popolazione), attraverso l'inoculazione di vaccini efficaci e l'efficacia dei vari candidati vaccini viene individuata in base alla loro capacità di ridurre la contagiosità e di prevenire, nel caso di infezione, il manifestarsi della forma acuta della malattia.

Le precedenti epidemie come la SARS, la MERS e l'Ebola nel 2014, hanno rafforzato i rapidi progressi per lo sviluppo di vaccini anti Covid-19 grazie a importanti innovazioni nella ricerca e nello sviluppo dei vaccini e grazie all'istituzione nel 2017 del *Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation* (CEPI), che è un'associazione globale tra organizzazioni pubbliche e private con lo scopo di sviluppare vaccini per fermare le future epidemie; il CEPI pertanto accelera lo sviluppo dei vaccini contro le epidemie, garantisce un accesso equo durante l'emergenza ed ha svolto un ruolo importante nel fornire un supporto economico ai candidati vaccini contro varie epidemie tra cui il MERS.

Lo sviluppo del vaccino è una procedura graduale, piramidale e selettiva; se gli studi iniziali nel laboratorio producono risultati favorevoli, i vaccini sono sottoposti alla prima fase di sperimentazione sui volontari e in questa fase si valuta la sicurezza, il dosaggio e l'immunogenicità in un gruppo di pazienti ristretti e sani; di solito solo una piccola porzione di vaccini entra nella seconda fase dei *trials* clinici, che sono strutturati per individuare la formulazione ottimale, il numero di dosi e gli intervalli nella somministrazione; la terza fase della sperimentazione invece valuta l'efficacia protettiva del vaccino contro la malattia e la sicurezza.

Di solito le sperimentazioni dei vaccini durano circa 10 anni, ma in questo caso le sperimentazioni dei vaccini per il Covid-19 hanno comportato la necessità che i *trials* seguissero la velocità della pandemia e pertanto alcune fasi sono state gestite in parallelo anziché in modo consequenziale; per esempio, sono stati combinati gli studi della prima e della seconda fase, talvolta sono stati svolti in parallelo persino gli studi della seconda e terza fase.

La limitata durata delle sperimentazioni non ha compromesso l'adeguatezza sulle valutazioni dei risultati di sicurezza ed efficacia del farmaco, in quanto i vaccini sono valutati in modo selettivo e il monitoraggio sulla sicurezza continua anche dopo la registrazione.

Questa tipologia di immunooprofilassi è stata sviluppata usando approcci convenzionali e innovativi; queste tipologie di vaccini generano immunità alla glicoproteina *spike* (S) che è richiesta per il *virus* per entrare nelle cellule ospiti. Pertanto, lo scopo dei vaccini è quello di stimolare il sistema immunitario a generare anticorpi rivolti contro la proteina *spike* per prevenire la replicazione virale, per neutralizzare il *virus* e per evitare che infetti le cellule.

I vaccini sviluppati attraverso i *conventional approaches* hanno un vantaggio in quanto sono ben studiati, ma possono impiegare molto tempo durante la valutazione. In questa categoria rientrano:

- Vaccini virali inattivi: Prodotti coltivando il *virus* SARS-CoV-2 in colture cellulari e inattivandolo chimicamente, in questa categoria rientra il vaccino cinese Sinovac.

- Vaccini vivi attenuati: prodotti generando una versione geneticamente indebolita del *virus* che si replica in misura limitata non causando la malattia ma inducendo risposte immunitarie simili a quelle indotte dall'infezione naturale, solo un vaccino è sottoposto alle sperimentazioni sui volontari, il Covi-Vac (NCT04619628¹³⁹)
- Vaccini proteici ricombinati: in questa categoria rientra il vaccino prodotto dalla Novavax

Invece i *novel approaches* hanno dei vantaggi potenziali in quanto producono una maggiore risposta immunitaria e garantiscono una maggiore velocità nella produzione:

- Vaccini a vettore virale: basati su un *virus* esistente (adenovirus incompetente per la replicazione) che trasporta la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina *spike*; nella categoria rientra il vaccino Janssen/Jhonson&Jhonsons che è il primo vaccino che prevede l'inoculazione di una sola dose, il vaccino AstraZeneca/Oxford e il vaccino Sputnik V prodotto da Gamaleya Research Institute.
- Vaccini a DNA: basati su plasmidi modificati in modo da trasportare geni che codificano in genere per la proteina *spike* che viene poi prodotta nell'individuo vaccinato.
- Vaccini a RNA: basati su RNA messaggero (mRNA) che fornisce l'informazione genetica per la proteina *spike*, all'interno di queste categorie rientrano il vaccino prodotto da Moderna e quello prodotta dalla BioNTech/Pfizer, che sono stati i primi vaccini a cui l'FDA ha rilasciato l'*emergency use*, entrambi offrono una eccellente protezione e hanno un buono profilo di sicurezza, nonostante ciò è sconosciuta la durata di protezione di questa tipologia di vaccino e vi può essere la possibilità di una terza inoculazione.

Le aziende farmaceutiche hanno reso pubblici i prezzi di mercato delle loro dosi; ovviamente, ogni vaccino ha un differente costo. Alcune aziende come AstraZeneca (2,90 euro a dose) e Johnson & Jhonson, che hanno beneficiato

¹³⁹ NCT04619628 è il numero di registrazione ufficiale del *trial*.

da investimenti pubblici e privati, si sono impegnate a fissare il costo delle singole dosi di vaccino ad un prezzo basso, altre invece hanno introdotto dei prezzi più elevati (come Moderna 22 euro e Pfizer 19,50 euro a dose).

La variazione sui prezzi delle differenti tipologie di vaccino viene giustificata da vari fattori come l'utilizzo di differenti tecnologie, i rispettivi costi di produzione e di sviluppo, l'ammontare degli investimenti che gli sviluppatori hanno ricevuto e le pressioni politiche volte a mantenere i prezzi dei vaccini bassi.

5.3 Le procedure adottate per l'utilizzo dei vaccini

Dopo lo sviluppo di validi vaccini, le autorità regolatorie devono valutarli per autorizzarne l'utilizzo; finora i vari processi di valutazione eseguiti dalle autorità regolatorie sono stati sconnessi; infatti, per lo stesso vaccino i *regulators* hanno prodotto valutazioni differenti in differenti intervalli di tempo. Per esempio, il 21 dicembre 2020 l'EMA ha raccomandato il vaccino prodotto dalla Pfizer/BioNTech per una *conditional marketing authorization* nell'Unione Europea, ma in quello stesso periodo il vaccino aveva già ottenuto le autorizzazioni nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Canada; di fatto, questi differenti intervalli di tempo hanno comportato una diversificazione nell'accesso alle vaccinazioni tra i vari paesi.

Le autorità inoltre hanno fornito raccomandazioni divergenti in merito alle categorie di soggetti che possono essere vaccinati: per esempio l'FDA e l'EMA hanno rilasciato l'autorizzazione per l'utilizzo del vaccino anche durante la gravidanza, mentre il Regno Unito all'inizio non somministrava le dosi a queste categorie di soggetti, in quanto non erano stati svolti studi clinici per questa categoria fragile, a meno che non fossero considerate soggetti ad alto rischio. Un altro esempio di spaccatura tra le autorità riguarda il parere rilasciato dall'EMA sull'inoculazione del vaccino AstraZeneca a tutti gli adulti senza distinzione di fascia di età, parere che alcuni paesi europei hanno ignorato imponendo limiti di età alla somministrazione, per esempio in Germania sopra i 65 anni di età o in Svezia sopra i 55 anni.

Queste differenti visioni sull'approvazione e sull'utilizzo dei vaccini possono diminuire la confidenza e la fiducia attorno alla sicurezza e all'efficacia degli stessi, comportando dei ritardi nelle campagne vaccinali; pertanto, le autorità regolatorie si devono impegnare per aumentare la trasparenza e la collaborazione tra gli Stati. Al riguardo si possono menzionare alcuni esempi di collaborazioni internazionali volte a garantire la condivisione di informazioni e l'introduzione di linee guida comuni, per esempio l'ICMRA ha un *working group* che si è riunito diverse volte e in queste riunioni sono state rilasciate dichiarazioni attinenti al riavvicinamento dei processi regolatori e allo sviluppo dei vaccini Covid-19.

5.3.1 Il ruolo degli Stati Uniti nello sviluppo e nell'autorizzazione dei vaccini

Negli Stati Uniti per garantire lo sviluppo e la distribuzione rapida dei vaccini, si è istituita una *partnership* pubblica e privata di agenzie governative statunitensi, tra cui lo *U.S Department of Health and Human Services* e il *Department of Defense*, e di imprese private chiamata “*Operation Warp Speed*” che è stata lanciata nel maggio 2020; l'*Operation Warp Speed* (OWS) sfrutta le infrastrutture governative e le risorse per accelerare lo sviluppo simultaneo e la produzione di una serie di candidati vaccini, l' OWS ha selezionato i candidati vaccini più promettenti tra cui i vaccini prodotti da Moderna, AstraZeneca e Pfizer con il fine di garantire una rapida distribuzione di prodotti sicuri e efficaci. Questa operazione, infatti, fornisce investimenti economici alle imprese farmaceutiche per velocizzare lo sviluppo e la produzione di vaccini.

Il governo federale, attraverso questa operazione si è posto l'obiettivo di fornire 300 milioni di dosi di vaccini entro gennaio 2021 e svolge una funzione rilevante nella supervisione dei protocolli sulle sperimentazioni e sullo sviluppo.

I vaccini sviluppati attraverso questo meccanismo, però per essere somministrati, devono ricevere un'autorizzazione dall'FDA che non è vincolata dalle strategie adottate all'interno dell'OWS, infatti l'Agenzia ha adottato una procedura di valutazione autonoma, improntata sui processi ordinari di rilevazione e caratterizzata dall'esame sul rapporto positivo benefici/rischi; le valutazioni inoltre devono essere condotte in modo trasparente e devono reggersi sull'integrità scientifica; solo in questo modo si può incrementare la fiducia tra i cittadini.

Per decenni, infatti l'FDA ha mantenuto la fiducia dei cittadini americani fornendo valutazioni indipendenti, rigorose e scientifiche e l'Agenzia pertanto ha consolidato nel tempo la sua missione ovvero di protezione della salute pubblica che deve essere mantenuta anche durante la valutazione dei vaccini anti Covid-19.

Per garantire l'approvazione di vaccini sicuri ed efficaci, l'FDA si è impegnata a garantire che la produzione soddisfi adeguati *standards* di qualità, sicurezza e efficacia; infatti per raggiungere tale obiettivo, l'Agenzia

ha fornito pareri scientifici e regolatori agli sviluppatori e si è impegnata a compiere una valutazione rigorosa sulle informazioni scientifiche che provengono da tutte le fasi della sperimentazione e che continuano anche dopo che l'FDA rilascia *l'emergency use authorization*.

L'Agenzia inoltre ha pubblicato dei documenti non vincolanti che indirizzano gli sviluppatori nella fase di sviluppo del vaccino e nella fase di sperimentazione e che facilitano e velocizzano le valutazioni e le procedure di autorizzazione; in questo modo gli sviluppatori sono avvantaggiati dalla pubblicazione dei documenti in quanto conoscono i requisiti che il prodotto deve soddisfare per ottenere un parere positivo dall'FDA.

5.3.2 L'*Emergency use authorization* (EUA)

L'FDA, conoscendo la gravità dell'attuale emergenza sanitaria e l'importanza di facilitare la disponibilità dei vaccini, ha deciso di rilasciare per i vaccini candidati un'*emergency use authorization*.

L'EUA, infatti, è un meccanismo che facilita la disponibilità e l'uso di contromisure mediche durante il protrarsi di un'emergenza e l'FDA pertanto, attraverso questa autorizzazione, permette l'utilizzo di prodotti non ancora approvati in una situazione di emergenza per diagnosticare, trattare o prevenire malattie gravi o mortali e non essendovi sul mercato valide alternative.

Il governo federale inoltre ha elargito aiuti economici a suo rischio per garantire alle aziende farmaceutiche di investire in modo aggressivo nello sviluppo e per permettere una veloce distribuzione. Nonostante gli sforzi per velocizzare lo sviluppo dei vaccini, gli *standards* scientifici e l'integrità del processo di valutazione non sono stati sacrificati. L'Agenzia inoltre deve garantire che i soggetti, a cui viene inoculato il vaccino autorizzato attraverso l'EUA, devono essere informati sui motivi per cui il prodotto ha ricevuto l'autorizzazione, i benefici conosciuti e potenziali e gli eventuali rischi.

I vaccini sono sottoposti a procedure di sviluppo rigorose per fornire dati che dimostrano in modo adeguato la sicurezza, l'efficacia e la qualità del prodotto, inoltre l'Agenzia svolgerà una valutazione comprensiva delle informazioni inviate dal produttore. Per rilasciare l'EUA, gli sviluppatori devono produrre adeguate informazioni sulla modalità di sviluppo del prodotto in modo che l'FDA possa valutare la qualità e possa determinare il rapporto positivo tra i benefici e i rischi. La richiesta per l'EUA, infatti, deve includere tutti i dati sulla sicurezza raccolti durante le varie fasi dei *trials* clinici e le valutazioni sulla produzione, sugli elementi chimici e sui controlli; infatti, solo una quantità adeguata di dati è in grado di dimostrare l'adeguatezza e la qualità del vaccino.

Se gli studi condotti durante la terza fase delle sperimentazioni cliniche, hanno dimostrato che il vaccino è in grado di prevenire la malattia, un gruppo indipendente, il *Data Safety Monitoring Board* valuterà i dati e informerà il produttore dei risultati. Dopo la valutazione condotta da questo gruppo, se il

produttore decide di inviare all'FDA la richiesta per l'EUA, un gruppo di esperti, il *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) valuterà le informazioni presentate nella richiesta; durante la valutazione del vaccino l'Agenzia chiederà un parere al *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*, formato da esperti esterni all'Agenzia che esprimeranno il loro giudizio sulla sicurezza del farmaco. A seguito del parere rilasciato, gli esponenti dell'FDA determineranno se la disponibilità dei dati sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla produzione sono adeguate a sostenere l'EUA. Successivamente al rilascio dell'EUA, il produttore deve monitorare il prodotto durante la somministrazione, infatti nella richiesta per ottenere l'EUA è allegato anche un piano per le attività di monitoraggio successive per analizzare la sicurezza, i gravi effetti collaterali e lo svolgimento di ulteriori studi clinici per ottenere maggiori informazioni sulla sicurezza ed efficacia del prodotto, in modo tale da ottenere dall'Agenzia l'approvazione vera e propria.

Infine, durante un'emergenza sanitaria, come lo scoppio di una pandemia, il processo di sviluppo può essere atipico, per esempio, come risposta alla pandemia da Covid-19 il governo americano ha agito in collaborazione con le agenzie governative, con le autorità regolatorie internazionali, con le organizzazioni *non-profit* e con le società farmaceutiche per sviluppare una strategia coordinata volta a velocizzare lo sviluppo dei vaccini più promettenti.

5.3.3 Il ruolo dell'Unione Europea nello sviluppo e nella distribuzione dei vaccini

L'EMA, grazie alla decisione quadro 1082/2013/EU riguardante gravi minacce transfrontaliere alla salute, ha fornito un piano per coordinare la risposta alla minaccia a livello centralizzato, con il fine di rafforzare le capacità per il monitoraggio, l'avvertimento preventivo e la valutazione dell'emergenza sanitaria. Al riguardo l'EMA ha adottato pertanto un *Health Threat Plan* che enuncia i principi in base ai quali l'Agenzia opera in presenza di eventi associati ad una emergenza sanitaria.

Lo scopo principale del piano infatti è quello di fornire una guida per coordinare le discussioni sullo sviluppo, sull'autorizzazione e sulle attività successive al rilascio dell'autorizzazione di prodotti da essere utilizzati per far fronte all'emergenza. Inoltre, sotto l'*Health Threat Plan*, l'EMA convoca specifici gruppi di esperti come l'*EMA Task Force* (ETF) per assistere il CHMP o il PRAC durante le discussioni.

Nel contesto del Covid-19 il mandato dell'ETF è stato modificato per adattarlo a sfide senza precedenti e alle particolarità dell'attuale crisi sanitaria, rappresentata soprattutto dalla complessità della malattia e dalla necessità di condurre *trials* clinici coordinati in modo tempestivo in tutta Europa; la composizione del ETF pertanto è stata modificata per migliorare il supporto alle attività regolatorie e per soddisfare le esigenze legate alla sanità pubblica dei singoli Stati membri e della Commissione Europea.

Dunque, sotto la direzione del *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP) e in collaborazione con altri comitati scientifici dell'Agenzia e con la Commissione Europea, il *Covid-19 EMA Pandemic Task Force* (COVID-ETF) svolge una serie di funzioni, tra cui: la valutazione dei dati scientifici riguardanti i prodotti medicinali attinenti al Covid-19, l'identificazione dei candidati più promettenti, l'assistenza e la collaborazione con gli sviluppatori per lo scambio delle informazioni sul prodotto, la collaborazione con i *regulators* internazionali e la partecipazione alle valutazioni sul prodotto e svolgerà le proprie funzioni fin quando la pandemia non sarà cessata.

Gli sviluppatori dei vaccini si possono rivolgere alla *Task Force* per ottenere un rapido consiglio e per acquisire dei suggerimenti riguardanti i migliori

metodi per generare dati robusti; attraverso la consulenza alle imprese, pertanto, l'ETF può garantire il rispetto di elevati *standards* di qualità, sicurezza ed efficacia. La *Pandemic Task Force* inoltre permette alla Commissione Europea di adottare in modo rapido e coordinato azioni regolatorie sullo sviluppo, sull'autorizzazione e sul monitoraggio dei vaccini. L'EMA inoltre velocizza lo sviluppo di misure efficaci per prevenire la diffusione del contagio.

La pandemia ha cagionato all'Unione Europea elevati costi in termini umani ed economici, infatti ogni mese guadagnato nella fornitura dei vaccini potrà salvare molte vite. Pertanto, la ricerca sui vaccini rappresenta una sfida rilevante, tenuta conto dell'urgenza; di solito lo sviluppo di un vaccino impiega all'incirca dieci anni, perché lo sviluppo di vaccini sicuri ed efficaci rappresenta un processo complesso, infatti durante le normali circostanze, le aziende investono sulla capacità di produzione in modo da ottenere un vaccino adeguato durante le fasi di sviluppo.

Il vaccino anti Covid-19 però doveva essere sviluppato in tempi più rapidi infatti nell'attuale crisi sanitaria essi sono stati sviluppati e autorizzati entro un anno dallo scoppio della pandemia e un tale impegno ha comportato investimenti elevati sulla capacità di produzione e sulle materie prime; l'Unione Europea pertanto ha adottato una strategia volta ad accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione dei vaccini, garantendo allo stesso tempo elevati *standards* di qualità, sicurezza ed efficacia, assicurando un accesso tempestivo ed equo ai vaccini tra gli Stati Membri.

L'Unione Europea, per assicurarsi un'adeguata distribuzione dei vaccini a livello centralizzato, ha formalizzato con i produttori dei vaccini *Advance Purchase Agreements* (APAs), infatti per massimizzare le possibilità di successo dei candidati più promettenti, gli sviluppatori devono essere sostenuti economicamente infatti per sostenere le aziende nello sviluppo e nella produzione dei vaccini, la Commissione ha stipulato questi accordi (APAs) per coprire parte dei costi di sviluppo e in cambio l'Unione Europea acquista ad un prezzo stabilito un numero determinato di vaccini.

Un'unica procedura di acquisto, infatti, può garantire in tempi rapidi rifornimenti adeguati di vaccini sicuri. Attraverso un'unica azione sia gli Stati che i produttori dei vaccini ne traggono vantaggi, infatti, un processo di

negoziazione semplificato e centralizzato è più efficiente e veloce rispetto a 27 separati processi e crea solidarietà ed evita la competizione tra gli Stati membri.

L'EMA inoltre sta implementando delle misure eccezionali per massimizzare la trasparenza delle attività regolatorie e sta riducendo i tempi ordinari di pubblicazione; per esempio per le richieste che riguardano la *marketing authorization* normalmente il principio attivo e l'area terapeutica vengono inserite nella lista dei medicinali sotto valutazione, se invece l'*application* riguarda l'autorizzazione di un prodotto per la cura del covid allora l'annuncio viene pubblicato entro un giorno dall'invio della *application*, queste misure infatti hanno lo scopo di indirizzare l'interesse per le informazioni e per sostenere la ricerca globale.

5.3.4 La *conditional marketing authorization*

L'epidemia da Covid-19 rappresenta una situazione senza precedenti e pertanto questa situazione richiede speciali condizioni per l'approvazione dei vaccini, garantendo inoltre una adeguata valutazione del rapporto benefici e rischi, basato su informazioni adeguate sulla produzione e sulle sperimentazioni cliniche.

L'EMA infatti già durante le prime fasi di sviluppo del vaccino è in contatto diretto con i produttori del farmaco per discutere sulle strategie di sviluppo, allo stesso tempo fornisce consigli riguardanti i requisiti regolatori per facilitare l'avanzamento delle sperimentazioni e nel momento in cui lo sviluppatore faccia domanda per il rilascio della *marketing authorization*, l'efficacia e la sicurezza del vaccino devono essere dimostrati non solo nei confronti di adulti sani ma anche nei confronti di individui con co-morbilità e su soggetti di fascia di età superiore ai 65 anni.

Il sistema regolatorio europeo contiene rilevanti flessibilità per le procedure di autorizzazione che facilitano l'accesso al vaccino; in una situazione di pandemia i *trials* clinici sono condotti entro periodi di tempo molto brevi, comportando una limitazione dei dati disponibili per valutare la richiesta di autorizzazione. Il sistema regolatorio europeo pertanto è designato per adeguarsi a particolari situazioni fornendo una *conditional marketing authorization* (CMA), sotto questa procedura infatti l'autorizzazione iniziale è basata su una valutazione dei dati meno comprensiva rispetto alla procedura *standards*, ma successivamente al rilascio dell'autorizzazione, i detentori della CMA sono tenuti a fornire all'Agenzia ulteriori dati in modo tale da ottenere successivamente l'ordinaria autorizzazione all'immissione in commercio.

Solo nove mesi dopo lo scoppio della pandemia, grazie agli straordinari sforzi profusi da scienziati, regolatori e sviluppatori l'EMA ha sviluppato la prima *conditional marketing authorization* (CMA) per il vaccino mRNA Comirnaty, infatti il 9 dicembre 2020 la Commissione Europea ha rilasciato la *conditional marketing authorization*.

5.4 Le attività di monitoraggio dei vaccini

Dopo aver autorizzato il commercio del vaccino, gli Stati devono istituire adeguati sistemi di vigilanza *post-marketing*, per promuoverne l'inoculazione e per valutare i dati sull'efficacia e sugli effetti indesiderati. Pertanto, anche in questa ipotesi viene richiesta trasparenza e coordinazione per diffondere eventuali effetti indesiderati anche ad altre nazioni e allo stesso tempo è fondamentale individuare i parametri da utilizzare per monitorare la qualità e l'efficacia dei vaccini come i tassi di trasmissione o i casi di fatalità.

Infatti, data la necessità di fornire nel più breve periodo i vaccini anti Covid-19 e data la necessità di accelerare le varie fasi dei *trials* clinici, è normale che si possano manifestare degli effetti collaterali avversi non rilevati in quanto i vaccini vengono somministrati a una quota più grande di individui che si differenzia dai soggetti a cui è stato inoculato il vaccino durante i *trials* clinici e che di solito sono soggetti adulti, sani e di giovane età.

Le autorità regolatorie devono svolgere maggiori attività di sorveglianza poiché i vaccini sono stati sviluppati in tempi più rapidi e la maggior parte degli effetti indesiderati si può manifestare successivamente alla fase di sperimentazione, pertanto il compito dei *regulators* è quello di fornire adeguati strumenti di monitoraggio e di applicare in modo rapido tutte le misure necessarie per tutelare la salute degli individui come la sospensione della vaccinazione per una determinata fascia di età.

Le autorità regolatorie del farmaco, dopo aver autorizzato l'uso dei vaccini, hanno pubblicato le schede informative dove sono elencati gli effetti indesiderati più comuni che si sono manifestati durante le sperimentazioni come febbre, affaticamento o dolore sul punto dell'iniezione; con il passare del tempo però e con l'aumento dei soggetti a cui sono state somministrate le dosi, gli effetti collaterali si sono differenziati e aumentati e in molti casi, per la loro gravità, hanno spinto le autorità nazionali a sospendere la vaccinazione del tutto o per una determinata fascia di età, questo è successo per esempio negli Stati Uniti, quando ad aprile l'FDA ha sospeso la somministrazione del vaccino Jhonson & Jhonson perché si è riservata la valutazione di sei casi di

trombosi al seno venoso¹⁴⁰ associato a un basso livello di piastrine nel sangue che ha riguardato donne di età compresa tra i 18 e 48 anni che, hanno manifestato i sintomi tra il 6 e i 13 giorno dopo l'inoculazione del vaccino. La decisione adottata dall'Agenzia per analizzare i sei casi rari di trombosi ha l'obiettivo di riconoscere prontamente e gestire gli effetti avversi dovuti alla somministrazione dei vaccini per garantirne la sicurezza.

L'FDA, dopo una attenta analisi dei casi ha determinato la revoca della sospensione; durante il periodo di sospensione (10 giorni) i gruppi di esperti dell'FDA hanno esaminato i dati disponibili per valutare il rischio di trombosi generalizzate associate a un basso livello di piastrine, la scheda informativa del vaccino è stata modificata per inserire l'effetto collaterale e gli esperti dell'Agenzia hanno condotto ampie campagne di sensibilizzazione, per garantire la conoscenza, da parte dei professionisti sanitari, dei rari effetti collaterali associati al vaccino, in modo tale da poter prontamente gestire e riconoscere questa situazione, tenuto conto inoltre del particolare trattamento richiesto in presenza di coaguli di sangue associato a un livello basso piastrine. L'Agenzia, infatti, ha dichiarato che i benefici associati al prodotto superano i potenziali rischi negli individui dai 18 anni in su; infatti, i casi in cui si può manifestare la trombosi sono rari e nonostante questa dichiarazione l'FDA continuerà a monitorare il rischio.

In Europa invece il dibattito ha riguardato l'associazione del vaccino AstraZeneca con una forma rara di trombosi venosa celebrare anche se l'effetto collaterale è raro; infatti i primi di marzo, in tutta Europa su un totale di 20 milioni di soggetti vaccinati con AstraZeneca, sono stati riportati 18 eventi di trombosi del seno venoso cerebrale e 7 casi di coaguli nei vasi sanguigni¹⁴¹ (coagulazione intravascolare disseminata), manifestati in donne con età inferiore ai 55 anni dopo 14 giorni dalla vaccinazione. Il vaccino, pertanto, a marzo è stato sospeso in via precauzionale in alcuni Stati europei, tra cui l'Italia, la Francia, la Germania e la Spagna in attesa del parere rilasciato a livello centrale dell'EMA.

¹⁴⁰L'effetto collaterale si è manifestato solo su sei individui rispetto al totale di 6.8 milioni di americani vaccinati in quel periodo con lo stesso vaccino.

¹⁴¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.

Il 18 marzo l'Agencia europea ha indetto una riunione straordinaria con la *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) che ha coinvolto esperti delle malattie del sangue per la valutazione dei dati sulla sicurezza del vaccino AstraZeneca (successivamente rinominato Vaxzevria) associato alle complicazioni tromboemboliche; il Comitato ha reperito le informazioni per l'analisi dai registri dei singoli Stati membri. attraverso questa riunione gli esperti hanno constatato che i benefici associati al vaccino continuano a essere maggiori rispetto al rischio di rari casi trombotici associate a livelli bassi di piastrine in quanto il numero di eventi di trombotici riportato è molto basso. Questa analisi ha permesso pertanto al Comitato di confermare che non vi è in generale un aumento dei casi di coaguli nel sangue e che il vaccino è efficace nel prevenire l'ospedalizzazione e i decessi; i pazienti però devono essere consapevoli della remota possibilità della manifestazione della patologia in modo tale da ottenere un pronto intervento da parte dei professionisti sanitari.

5.4.1 L'Attività di farmacovigilanza condotta dall'FDA per il monitoraggio dei vaccini anti Covid-19

L'FDA monitora la sicurezza dei vaccini autorizzati per prevenire il Covid-19 tramite sistemi di sorveglianza attiva e passiva e partecipa attivamente nelle attività di farmacovigilanza internazionali, tra cui quelle organizzate dall' ICMRA e dall'OMS, allo stesso modo reperiscono i dati sulla sicurezza dei vaccini anche dai singoli sviluppatori che sono tenuti a svolgere attività di monitoraggio dei vaccini e di segnalazione degli effetti avversi.

I sistemi di sorveglianza passiva sono caratterizzati dalla segnalazione volontaria degli effetti avversi che sono raccolti in un *database* a livello centrale, il *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS); infatti durante la pandemia il VAERS ha registrato e valutato le reazioni gravi allergiche successive alla vaccinazione dei vaccini a mRNA.

I sistemi di sorveglianza attiva invece riguardano una diretta indagine e una rapida analisi delle informazioni che provengono da milioni di individui registrati.

5.4.2 Il ruolo dell'EMA nell'attività di monitoraggio dei vaccini

L'Unione Europea ha adottato un sistema di monitoraggio e di gestione del rischio che prevede per esempio la fornitura di suggerimenti volta alla riduzione dei rischi, la segnalazione degli effetti indesiderati sospetti, la prosecuzione degli studi clinici dopo l'autorizzazione e l'introduzione di azioni necessarie volte all'attenuazione del rischio.

Le autorità nazionali competenti inoltre conducono, dopo l'autorizzazione, studi sulla sicurezza ed efficacia del vaccino che di solito vengono condotti anche dagli stessi sviluppatori; infatti, gli studi sull'efficacia forniscono ulteriori informazioni sulla protezione a lungo termine o sulla necessità di un richiamo.

L'EMA inoltre ha istituito un *pharmacovigilance plan* caratterizzato dalla collaborazione con le altre autorità competenti degli Stati membri per identificare e valutare tutte le nuove informazioni, tra cui le segnalazioni sulla sicurezza che sono rilevanti per il bilanciamento dei benefici e dei rischi; questo *plan* inoltre permette alle autorità competenti a livello nazionale di adottare azioni appropriate e di comunicarle al pubblico in modo tempestivo. Il *plan* inoltre garantisce una rapida detenzione e valutazione dei dati che provengono da segnalazioni spontanee e una vigilanza attiva dei soggetti più vulnerabili. L'Agenzia inoltre fornisce una guida agli sviluppatori per lo sviluppo del *risk management plan* per i vaccini e deve illustrare come la società monitora e riporta i dati sulla sicurezza del prodotto e come gestisce i futuri rischi successivi al rilascio della autorizzazione. Le aziende, infatti, sono tenute a riportare mensilmente i dati sulla sicurezza dei vaccini e devono condurre ulteriori studi clinici. L'Agenzia inoltre controlla le informazioni sulla sicurezza di tutti i vaccini disponibili in Europa e analizza molte fonti di informazione, tra cui i *reports* fatti dai pazienti e dai professionisti sanitari, le informazioni condivise dalle diverse autorità regolatorie e dalla letteratura scientifica.

CONCLUSIONI

Il presente elaborato ha esaminato le autorità regolatorie con l'intento di evidenziare gli elementi in comune, le divergenze e il ruolo centrale che attualmente assumono sin dalle prime fasi di sviluppo di un prodotto per garantire la qualità e per regolare la rapida immissione sul mercato, proteggendo allo stesso tempo la collettività da prodotti dannosi o di scarsa qualità. Nel corso del tempo le autorità regolatorie hanno assunto gradualmente sempre maggiori poteri e funzioni rilevanti all'interno degli Stati, a causa di vari scandali farmaceutici che hanno spinto i governi nazionali a introdurre un maggiore controllo preventivo sui prodotti farmaceutici, a tutela della salute pubblica. Questo elaborato ha messo in evidenza gli attuali punti di forza delle singole autorità, ossia le differenti procedure di approvazione dei farmaci sia in periodi ordinari che in tempi di emergenza sanitaria, gli strumenti di monitoraggio adottati successivamente al rilascio dell'autorizzazione, l'impiego di esperti indipendenti e imparziali per evitare influenze esterne, per esempio da parte degli stessi *sponsors*. Inoltre, ogni decisione adottata all'interno dell'autorità avviene in completa trasparenza, attraverso comunicati pubblicati dalle autorità e consultabili dalla collettività, nonché attraverso la pubblicazione di linee guida, non vincolanti, a cui il produttore può far riferimento per velocizzare la valutazione del prodotto. Purtroppo, possiamo constatare ancora qualche imperfezione all'interno delle singole autorità: manca per esempio una visione ed un'azione concreta votata alla collaborazione internazionale, in quanto uno stesso farmaco può essere valutato e autorizzato alla vendita in differenti Stati; tuttavia, alcuni timidi passi siano stati già compiuti in tal senso, attraverso meccanismi di facilitazione dello scambio di informazioni e di dipendenti o attraverso l'adozione di linee guida comuni. Le autorità regolatorie non possono limitare il loro operato e i risultati ottenuti al singolo Stato, ma dovrebbero guardare anche oltre, in ambito internazionale. Soprattutto in questo periodo storico, a causa del ruolo centrale che stanno rivestendo, le differenti autorità regolatorie si devono adeguare alla globalizzazione e al bisogno di rispondere in tempi rapidi alle emergenze sanitarie globali che necessitano l'approvazione di farmaci unici in grado di

porre fine alla situazione di emergenza. Sebbene non manchino strumenti di collaborazione tra le varie autorità, come ad esempio l'adozione di linee guida comuni, lo scambio reciproco di informazioni e la partecipazione a *forum* internazionali, la situazione di emergenza sanitaria dovuta al nuovo coronavirus ha messo alla luce e ha fatto emergere le imperfezioni delle autorità regolatorie, imperfezioni che devono essere corrette prontamente in vista di altre future emergenze sanitarie. Come detto precedentemente, infatti, la necessità di produrre vaccini in tempi rapidi e la differenziazione di tempo impiegato dalle singole autorità per approvare i vaccini ha comportato ritardi e una disomogeneità tra gli Stati nella conduzione delle varie campagne vaccinali; basti pensare alla *U.S Food and Drug Administration* che ha approvato i vaccini in maniera più rapida rispetto alla *European Medicines Agency*, con conseguente differenziazione nella due campagne vaccinali. Un passo ulteriore verso la migliorata collaborazione tra le agenzie avrebbe potuto essere, a mio avviso, in questa situazione di emergenza sanitaria, l'adozione di un'unica procedura di approvazione per evitare la duplicazione dei vari processi di valutazione da parte delle varie autorità, in quanto le stesse si pongono il medesimo obiettivo ovvero quello di garantire in tempi più rapidi la distribuzione di prodotti sicuri ed efficaci.

BIBLIOGRAFIA

Abram K. Anna;Abdoo Mark,Ensuring patient safety and drug manufacturing quality through partnership with European Union Regulators, 11 luglio 2019,<<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/ensuring-patient-safety-and-drug-manufacturing-quality-through-partnership-european-union-regulators>>.

Abram K. Anna,Abdoo Mark, Partnering with the European Union and Global Regulators on Covid-19, 25 giugno 2020, <<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/partnering-european-union-and-global-regulators-covid-19>>.

Arlett Peter (et.al), Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <<Nature Reviews Drug Discovery>>, 13 (2014), p.395-397.

Baldo Paolo (et al), Pharmacovigilance workflow in Europe and Italy and pharmacovigilance terminology,<< International Journal of Clinical Pharmacy>>,40 (2018),n.4,p.748-753.

Barbieri Dario, Agenzie Europee: un esempio di evoluzione (istituzionale) amministrativa?,<<Rivista Italiana di Politiche Pubbliche>>,3 (2007), p.77-102.

Bateman Will;McDonald Leighton,The normative structure of australian administrative law,<<Federal Law Review>>,45 (2017),n.2,p.153-180.

Bootes Adrian (et.al), Fast Track pathways for drug approvals: the australian experience so far, <<Australian Prescriber>>,42 (2019),n.4,p.118-119.

Borchers Andrea (et.al), The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration, <<Clinical Therapeutics>>,29 (2007),n.1,p.1-16.

Bouwman Maria Luisa (et.al),Regulatory issues for orphan medicines: a review,<<Health Policy and Technology>>,9 (2020),p.115-121.

Chiti Edoardo,An important part of the EU's institutional machinery: features, problems and perspectives of european agencies,<<Common Market Law Review>>,46 (2009),n.5,p.1395-1442.

Chiti Edoardo,European Agencies rulemaking: powers,procedures and assessment,<< European Law Journal>>,19 (2013),n.1, p.93-110.

Chiti Edoardo,The emergence of a community administration: the case of european agencies,<<Common Market Law Review>>,37 (2000),n.2,p.309-343.

D'Alberti Marco, diritto amministrativo comparato. Bologna: Il Mulino,2019.

Doran Evan;Henry David,Australian pharmaceutical policy: price,control,equity and drug innovation in Australia,<<Journal of Public Health Policy>>,29 (2008),n.1,p.106-120.

Duckett J.Stephen,Drug policy down under: Australia's Pharmaceutical Benefit Scheme,<<Health Care Financing Review>>,25 (2004),n.3,p.55-67.

Ebbers C.Hans (et.al),An analysis of marketing authorization applications via the mutual recognition and decentralized procedures in Europe,<<European Journal of Clinical Pharmacology>>,71 (2015),n.10, p.1237-1244.

Felice Mario, L'accountability della European Medicines Agency, <<Rivista italiana di diritto pubblico comunitario>>,6 (2018), p.1013-1052.

Forman Rebecca (et.al), Covid-19 vaccine challenges: what have we learned so far and what remains to be done? <<Health Policy>>,125 (2021),n.5,p.553-567.

Fox E.; Jensen V., Drug shortage: a complex health care crisis, <<Mayo Clinic Proceedings>>,89 (2014), n.3, p.361-373.

Ghalamkarpour Arash, Marketing authorization procedures in the European Union-making the right choice.

<https://www.sgsgroup.fr/~media/Global/Documents/Technical%20Documents/SGS-Clinical-Marketing-Authorization-EN-09.pdf>.

Groves Matthew; Lee H.P.,Australian Administrative Law.Cambridge University Press,2007.

Hammett Rohan,Hunt Leonie,The Australian medicines regulatory system: a risk based approach to regulation,<<Drug Information Journal>>,43 (2009),p.17-20.

Hancher Leigh,Creating the internal market for pharmaceutical medicines- an echternach jumping procession?,<<Common Market Law Review>>,28 (1991),n.4,p.821-853.

Hotez J.Peter (et.al),Covid-19 vaccine decisions: considering the choices and opportunities,<<Microbes and Infection>>,23 (2021),p.1-17.

Janssen W.,Outline of the history of U.S. drug regulation and labeling,<<Food,Drug,Cosmetic Law Journal>>,36 (1981), n.8,p.420-441.

Jensen V. (et.al), FDA's role in responding to drug shortages, <<American Journal of Health-System Pharmacy>>,59 (2002),n.15,p.1423-1425.

Jhaveri Ravi, The next set of Covid-19 vaccines: leveraging new development platforms to increase access for more people around the world, <<Clinical Therapeutics>>, 23 marzo 2021, < [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(21\)00119-3/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(21)00119-3/fulltext)>.

Joppi Roberta (et.al), Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU, <<European Journal of Clinical Pharmacology>>, 69 (2013), n.4, p.1009-1024.

Krapohl Sebastian, Thalidomide, BSE and single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, European Journal of Political Research, 46 (2007), n.1, p.25-46.

Krause P; Gruber M., Emergency Use Authorization of Covid-19 vaccines- safety and efficacy follow up consideration, << New England Journal of Medicines>>, 5 novembre 2020, < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2031373>>.

Kubler Paul, Fast-tracking of new drugs: getting the balance right, <<Australian Prescriber>> , 41 (2018), n.4, p.98-99.

Linger Matthew; Martin Jennifer, Pharmacovigilance and expedited drug approvals, <<Australian Prescriber>>, 41 (2018), n.2, p.50-53.

Lipsky M; Sharp L., From idea to market: the drug approval process, << The Journal of the American Board of Family Practice>>, 14 (2001), n.5, p.362-367.

Lofgren Hans; De Boer Rebecca, Pharmaceuticals in Australia: developments in regulation and governance, << Social Science & Medicine >>, 58 (2004), n.12, p.2397-2407.

Mantovani Matteo, Aifa, organizzazione e procedure: criticità e soluzioni, Luglio 2007

http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/9_As/9_Astrid_Mantovani_9_Paper_Farmaci_def_04072007.pdf.

Martin H. Jennifer, Lucas Catherine, Reporting adverse drug events to the Therapeutic Goods Administration, << Australian Prescriber >>, 44 (2021), n.1, p.2-3.

Marks Peter, FDA and EMA collaborate to facilitate SARS-CoV-2 vaccine development, 23 marzo 2020,

< <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-and-ema-collaborate-facilitate-sars-cov-2-vaccine-development> >.

Mason Anthony, Developments in Australian Administrative Law, << Hong Kong Law Journal >>, 28 (1998), n.3, p.379-399.

McEwen John (et.al), What does TGA approval of medicines mean? << Australian Prescriber >>, 27 (2004), p.156-158.

Mcintyre Peter (et.al), Covid-19 vaccines-are we there yet?, << Australian Prescriber >>, 44 (2021), n.1, p.19-25.

Milmo Sean, Collaboration and innovation in European medicine regulation, << Pharmaceutical Technology Europe >>, 26 (2014), n.8, p.12-13.

Minghetti Paola (et.al), Regulatory Framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe, << Health Policy >>, 117 (2014), n.3, p.328-333.

Morgan Steven (et.al), Balancing health and industrial policy objectives in the pharmaceutical sector: lessons from Australia, << Health Policy>>,87 (2008),n.2,p.133-145.

Morris Steve,Medicine shortages in Australia-what are we doing about them?,<<Australian Prescriber>>, 41 (2018),n.5,p.136-137.

Napolitano Giulio, Introduzione al diritto amministrativo comparato. Bologna: Il Mulino,2020.

Permanand Govin (et.al), Regulating medicines in Europe: the European Medicines Agency,marketing authorization,trasparency and pharmacovigilance,<<Clinical Medicine Journal>>, 6 (2006),n.1,p.87-90.

Pollard J.Andrew (et.al),Challenges in ensuring global access to Covid-19 vaccines: production,affordability,allocation and deployment,<< The Lancet>>,397 (2021),p.1023-1034.

Rogge Mark (et.al), Science and evidence-based review and approval of Covid-19 vaccines: a statement of support for the US FDA, <<The Journal of Clinical Pharmacology>>, 61 (2021), n.3, p.277-279.

Ronaldson J.Kathlyn,The new age of pharmacovigilance,<< The Medical Journal of Australia>>,191 (2009),n.3,p.132-134.

Santoro Aniello (et.al), Promoting and protecting public health: how the european union pharmacovigilance system works, <<Drug Safety>>,40 (2017), n.10, p.855-869.

Scholten Miroslava; Van Rijsbergen, The ESMA-short selling case,erecting a new delegation doctrine in the EU upon the Meroni-Romano remnants,<<Legal Issues of Economic Integration>>,41 (2014),n.4,p.389-406.

Singh Amir Jerome, Upshur E.G. Ross, The granting of emergency use designation to Covid-19 candidate vaccines: implications for Covid-19 trials, <<The Lancet Infectious Diseases>>, 21 (2021), n.4, p.103-109.

Teixeria Tania (et.al), Are the European Medicines Agency, US Food and Drug Administration, and other international Regulators talking to each other?, <<Clinical Pharmacology & Therapeutics>>, 107 (2020), n.3, p.507-513.

Van Schaik Louise; Van de Pas Remco, Europeanizing health policy in times of coronationalism, <<Clingendael Institute>>, (2020), https://www.clingendael.org/sites/default/files/2020-11/Policy_brief_Europeanising_health_coronationalism_November_2020.pdf.

Villa Federico (et.al.), Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di EMA agli accordi negoziali di AIFA, <<Global and Regional Health Technology Assessment>>, 2018, p.1-10.

Wright J.Donald, The drug bargaining game: pharmaceutical regulation in Australia, <<Journal of Health Economics>>, 23 (2004), n.4, p.785-813.

DOCUMENTI

Agenzia Italiana del farmaco, *Organizzazione e funzioni dell'Agenzia Italiana del farmaco*, 2012, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/1_-_organizzazione_e_funzioni_dellaifa.pdf.

Agenzia Italiana del farmaco, *Aifa: Organizzazione e funzione*, Roma 20 maggio 2015, https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2015-05-20_AIFA_Organizzazione_e_funzioni.pdf.

Agenzia Italiana del farmaco, *Funzioni dell'AIFA e ruolo nel contesto europeo*, 26 maggio 2018,

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180150/2018-03-26_Funzioni_AIFA_e_ruolo_nel_contesto_europeo_Sapienza.pdf.

Commissione Europea, *Volume 2A, procedures for marketing authorization, Chapter 6, decision making procedure for the adoption of Commission decision*, novembre 2005,

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap6_2005-11_en.pdf.

Commissione Europea, *Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 2, mutual recognition*, febbraio 2007,

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf.

Commissione Europea, *Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Chapter 1, marketing authorization*, luglio 2019,

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf.

Commissione Europea, *Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council, the Council and the European Investment Bank, EU strategy for Covid-19 vaccines*, 17 giugno 2020,

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=EN>.

European Medicines Agency, *Orphan medical product designation*, 2015,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/orphan-medicinal-product-designation_en.pdf.

European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Department, Pharmacovigilance*, 2015,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/pharmacovigilance_en.pdf

European Medicines Agency, *Il sistema normativo europeo per i medicinali, un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione Europea*, 2016,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_it.pdf.

European Medicines Agency, *EMA pharmacovigilance system manual version 1.2*, 2016,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-pharmacovigilance-system-manual_en.pdf.

European Medicines Agency, *Development support and regulatory tools for early access to medicines*, marzo 2016,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/development-support-regulatory-tools-early-access-medicines_en.pdf.

European Medicines Agency, *Launch of PRIME- Paving the way for promising medicines for patients*, 2016,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/launch-prime-paving-way-promising-medicines-patients_en.pdf.

European Medicines Agency, *Connecting the dots-Towards global knowledge of international medicines regulatory landscape: mapping of international initiatives*, 2016,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/connecting-dots-towards-global-knowledge-international-medicine-regulatory-landscape-mapping_en.pdf.

European Medicines Agency, *European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme*, maggio 2018,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf.

European Medicines Agency, *Policy and Crisis Management, EMA plan for emerging health threats*, 18 dicembre 2018,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf.

European Medicines Agency, *Chi siamo*, 2019,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_it.pdf.

European Medicines Agency, *Dal laboratorio al paziente: il viaggio di un medicinale valutato dall'EMA*, 2020,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_it.pdf.

European Medicines Agency, Committee for Human Medical Products (CHMP), *EMA consideration on COVID-19 vaccine approval*, 16 novembre 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf.

European Medicines Agency, Biological Health Threats and Vaccine Strategy, *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 Pandemic Task Force (COVID-ETF)*, 31 marzo 2020,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf.

European Medicines Agency, *Medicines for use outside the EU-EU M4all*, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-medicines-use-outside-eu-eu-m4all_en.pdf.

European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Plan for the EU Regulatory Network for Covid-19 vaccines*, 2020,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf.

Therapeutic Goods Administration, *An introduction to the work of Australia's regulator of therapeutic goods*, 18 dicembre 2013,
https://www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-education-introduction_0_0.pdf.

Therapeutic Goods Administration, *Guidance for requesting reconsideration of an initial decision*, gennaio 2017,
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-requesting-reconsideration-initial-decision.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *Post-marketing monitoring*, agosto 2017, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/presentation-postmarket-monitoring-updated-august-2017.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *Therapeutic product vigilance*, settembre 2017, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/therapeutic-product-vigilance.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *SME Assist-Meeting your obligations-market authorization*, novembre 2019, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/presentation-market-authorisation.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *SME Assist-Meeting your obligations-post-marketing monitoring*, 6 dicembre 2019, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/presentation-post-market-monitoring.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *SME Assist-Meeting your obligations-manufacturing*, 6 dicembre 2019, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/presentation-manufacturing.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *Medicines shortages, report on the first 12 months of the mandatory reporting scheme*, febbraio 2020, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicine-shortages-report-first-12-months-mandatory-reporting-scheme.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *OTC new medicines registration process*, agosto 2020, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/otc-new-medicines-registration-process.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *Prescription medicines registration process*, agosto 2020, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/prescription-medicines-registration-process.pdf>.

Therapeutic Goods Administration, *Pharmacovigilance responsibilities of medicine sponsors-Australian recommendations and requirements*, gennaio 2021, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/190214_pharmacovigilance-responsibilities-medicine-sponsors.pdf.

Therapeutic Goods Administration, *The regulation of medicines in Australia*, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-education-medicines-1.pdf>.

Therapeutics Goods Administration, *Regulating the manufacture of therapeutic goods*, <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/tga-education-manufacturing.pdf>.

U.S Department of Health and Human Services, *Guidance for industry, expedited programs for serious conditions- drugs and biologics*, maggio 2014, <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf>.

U.S. Department of Health and Human Services, *Best practices in drug and biological product, postmarket safety surveillance for FDA staff*, novembre 2019, <https://www.fda.gov/media/130216/download>.

U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, *Development and Licensure of Vaccines to Prevent Covid-19, Guidance for Industry*, giugno 2020, <https://www.fda.gov/media/139638/download>.

U.S Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, *Emergency Use Authorization for vaccines to prevent Covid-19, Guidance for Industry*, febbraio 2021, <https://www.fda.gov/media/142749/download>.

U.S Food and Drug Administration, *FDA case study: drug approval, bringing a new drug to market*, settembre 2015, <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/FDA-Case-Study--Drug-Approval--Bringing-a-New-Drug-to-the-Market.pdf>.

SITOGRAFIA

<https://cepi.net/>

<https://www.ema.europa.eu/en>

<https://www.fda.gov/>

<https://www.gavi.org/>

<https://www.healthdirect.gov.au/>

<https://www.health.gov.au/>

<https://www.hhs.gov/>

<https://www.ich.org/>

<http://www.icmra.info/drupal/>

<http://www.iprp.global/home>

<https://www.iss.it/>

<https://www.legislation.gov.au/>

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber>

<https://www.pbs.gov.au/pbs/home>

<https://www.tga.gov.au/>

<https://www.who.int/>