



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
FACOLTÀ DI GIURISPRUDENZA

INNOVAZIONE E DIRITTO

Il principio di precauzione nell'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale a livello europeo e nazionale*

di Beatrice Bertarini

Assegnista di ricerca

Dipartimento di Sociologia e Diritto dell'Economia

Università degli Studi di Bologna

ABSTRACT

The study have as an objective to analyze the precautionary principle within the European and national legislation governing the procedure for authorizing the manufacture of a medicament.

The analysis focuses on the philosophical and sociological origins of the precautionary principle and then investigate the subsequent transposition in legal principle which put in place for the first place in the environmental area, and only then as a principle also applied to human health.

The final part of the study analyzes the procedure for authorizing the manufacture of a medicinal product as governed by European Union law, and how it is implemented at national level, highlighting how the precautionary principle in them are not sufficient and explicit recognition.

SINTESI

Lo studio si pone quale obiettivo quello di analizzare il principio di precauzione all'interno della normativa europea e nazionale che disciplina il procedimento di autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale.

L'analisi si sofferma sulla origine filosofica e sociologica del principio di precauzione per poi indagarne la successiva trasposizione a livello giuridico quale principio posto a presidio anzitutto del settore ambientale, e solo successivamente quale principio applicato anche alla salute umana.

Lo studio prosegue analizzando la procedura di autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale come disciplinata dalla normativa dell'Unione europea, e come recepita a livello nazionale, evidenziando come il principio di precauzione in esse non trovi sufficiente ed esplicito riconoscimento.

SOMMARIO: 1. Il principio di precauzione: la sua origine filosofica e sociologica – 2. Il principio di precauzione nell'ordinamento giuridico dell'Unione europea e la sua applicazione al settore dell'ambiente e della salute umana – 3. L'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale nell'ordinamento dell'Unione europea – 4. L'autorizzazione alla produzione nell'ordinamento nazionale – 5. L'assenza di incertezza scientifica nell'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale

1. Il principio di precauzione: la sua origine filosofica e sociologica

Il principio giuridico di precauzione non ha origine nelle scienze giuridiche ma

affonda le proprie radici nelle scienze umanistiche, ed in particolare in quelle filosofiche e sociologiche ponendosi quale concetto di natura etica deputato a fungere da guida all'agire umano e, come vedremo, solo successivamente trasposto anche a livello normativo quale principio a tutela della salute umana.

Il concetto di precauzione trova infatti originario fondamento all'interno degli studi filosofici nella opera "*Das Prinzip Verantwortung*"⁴⁶ del filosofo tedesco Hans Jonas che nel 1979 analizza criticamente il pensiero scientifico moderno caratterizzato dalla netta separazione tra uomo e natura, sottolineando come tale separazione abbia prodotto come effetto quello di concentrare ogni attenzione e ritenere meritevole di interesse culturale, prima ancora che giuridico, solo ed unicamente il soggetto umano, a discapito della natura e dell'ambiente in cui l'essere umano pur vive ed opera.

Ciò che appare centrale nella meditazione di Jonas è la riflessione inerente ai limiti propri dell'essere umano di comprendere ed analizzare compiutamente gli effetti che le proprie innovazioni tecnologiche (e delle politiche economiche che si fondano su di esse) producono nell'ambiente circostante⁴⁷.

In questa nuova prospettiva diviene allora necessario procedere alla costruzione di una "nuova" etica che si contrapponga ad un'etica in cui "*l'universo morale consiste di contemporanei e il suo orizzonte futuro è limitato alla durata probabile della loro vita*"⁴⁸: per Jonas è indispensabile ripensare alla natura e alle responsabilità dell'uomo verso di essa, cercando di sviluppare nuovi principi etici di autodisciplina e autocontrollo che permettano la presenza di una autentica vita sulla terra, ispirata ad una "*etica del futuro*"⁴⁹, fondata sul principio di responsabilità⁵⁰, concepita e attuata come azione necessariamente calibrata in

⁴⁶ Cfr. JONAS H., *Das Prinzip Verantwortung*, 1979, Insel Verlag, Frankfurt am Main; nella traduzione italiana PORTINARO P.P. (a cura di), *Il principio responsabilità*, Torino, 1990.

⁴⁷ Cfr. BARTOLOMMEI S., *Sul principio di precauzione: norma assoluta o regola procedurale?*, in *Bioetica*, 2001, p. 324 che definisce il principio di precauzione un criterio-guida dell'agire umano in che "sembra poggiare sul dovere di evitare danni a terzi esteso a una dimensione intertemporale e intergenerazionale".

⁴⁸ Così JONAS H., op. ult. cit., p. 8.

⁴⁹ Così JONAS H., op. ult. cit., p. 18.

⁵⁰ Evidenzia GORGONI G., *La responsabilità come progetto. Primi elementi per un'analisi dell'idea giuridica di responsabilità prospettica*, in *Diritto e società*, 2009, n. 2, p. 243, che "vi è la "crisi" della

proporzione alla natura ed alla grandezza degli *effetti* che da essa derivano.

Il concetto di responsabilità da cui parte la riflessione di Jonas si distingue nettamente dalla responsabilità *ex post facto*⁵¹ avente ad oggetto l'imputazione di effetti negativi già verificatisi nella realtà e comunque prevedibili, quantificabili e riparabili, come formalizzati all'interno del principio di prevenzione, inteso come quel principio che si basa sulla piena e certa conoscenza degli effetti che una determinata azione, una volta intrapresa, produrrà sul mercato, sull'ambiente o su ogni settore della vita umana e naturale, che impone l'interruzione di quei processi causali, già attivati, ogni qual volta i *signa facti* siano sufficientemente seri e numerosi da fondare una prognosi di danno⁵².

Volendo sintetizzare l'aspetto peculiare che differenzia il ben noto principio di prevenzione⁵³ dal nuovo principio di precauzione, si deve analizzare come il primo sia connesso alla tradizionale protezione da pericoli ritenuti "certi", mentre il secondo trovi fondamento nell'amministrazione del rischio: in altri termini, il principio di prevenzione si basa sulla conoscenza certa e quindi sugli effetti prevedibili che una determinata scelta sicuramente produrrà, mentre il principio di precauzione è basato sulla incertezza scientifica circa la rilevanza degli effetti connessi ad una determinata scelta dell'uomo, in ordine ai quali "*la scienza è divisa o incerta in ordine all'effettiva esistenza e all'entità del rischio*"⁵⁴.

Si delinea, così, più precisamente, una responsabilità posta in capo al *da-farsi*⁵⁵,

responsabilità contemporanea di fronte alla necessità di una sua proiezione futura", infatti la responsabilità possiede "sia un significato retrospettivo, quando riguarda un fatto già accaduto, sia un significato prospettico, quando investe una situazione futura".

⁵¹ JONAS H., Il principio di responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica, Torino, 1990, p. 117.

⁵² Cfr. ZINZI M., Precauzione e proporzionalità come elementi di controllo delle norme tecniche, in *Diritto pubblico comparato ed europeo*, 2010, n. 4, p. 1598 che evidenzia che "finalizzato a colmare le lacune del modello curativo e di quello anticipatorio, il principio di precauzione rappresenta senza dubbio uno dei punti cardine più interessanti e dibattuti dell'evoluzione del diritto ambientale, specie in relazione ai rapporti tra diritto e scienza, garantendo lo stesso una tutela giuridica in quei casi in cui la scienza non è in grado di fornire una risposta certa sui rischi, ritenuti dalla collettività gravi o inaccettabili".

⁵³ In tema si vedano per tutti: FERRARA R. – SANDULLI M.A., Le politiche ambientali, lo sviluppo sostenibile e il danno, in FERRARA R. – GALLO C.E (a cura di), *Trattato di diritto ambientale*, Milano, 2014; ROSSI G., *Diritto dell'ambiente*, Torino, 2015.

⁵⁴ DI BENEDETTO S., La funzione interpretativa del principio di precauzione in diritto internazionale, in *Diritto del commercio internazionale*, 2006, n. 2, p. 324.

⁵⁵ Così JONAS H., op. ult. cit., p. 11.

inteso come momento di ineludibile acquisizione di elementi di valutazione e di giudizio da assumere in un momento preliminare rispetto alla decisione di intraprendere - o non intraprendere - una determinata azione; ciò al fine di evitare che i rischi connessi si traducano in eventi dannosi ed irreversibili per la vita umana inscindibilmente legati l'uno all'altra.

Fin dalle prime elaborazioni del principio di precauzione, Jonas sottolinea lo stretto legame esistente tra il concetto filosofico di precauzione con il concetto di "rischio", indicato come caratteristica peculiare della società contemporanea.

Ma la riflessione di Jonas sul rapporto uomo-natura e sulla esistenza dell'incertezza, e quindi del rischio, è successivamente ripresa dal sociologo tedesco Ulrich Beck che nello studio "*Risikogesellschaft - Auf dem Weg in eine andere Moderne*"⁵⁶ indica proprio nel *rischio* il punto centrale della riflessione in tema di effettività del progresso tecnico-scientifico: Beck sottolinea come la società contemporanea, dovendo affrontare pericoli minori che in passato relativamente alla propria sopravvivenza, possiede oggi una percezione del rischio nettamente più attenuata rispetto al passato, una percezione, per così dire, "*atrofizzata*".

2. Il principio di precauzione nell'ordinamento giuridico dell'Unione europea e la sua applicazione al settore dell'ambiente e della salute umana

Da concetto filosofico e sociologico il principio di precauzione passa rapidamente ad influenzare la politica a livello internazionale, divenendo principio giuridico contenuto in numerosi Trattati, ove assume rapidamente il ruolo di principio guida della legislazione internazionale, *in primis* nel settore ambientale e successivamente all'interno della legislazione inerente il settore della salute umana.

In questo senso, il principio di precauzione trova primariamente una sua

⁵⁶ BECK U. *Risikogesellschaft - Auf dem Weg in eine andere Modern*; Risk Society revisited. Theory, politics, critique and research programs, Die Hereusgabe dieses Werkes wurde aus Mittelen von Inter Nations, Bonn, 1986; nella traduzione italiana Privitera W. – Sandrelli C. (a cura di), *La società del rischio. Verso una seconda modernità*, Roma, 2000

applicazione a livello internazionale nel settore ambientale, ed infatti viene richiamato già nel 1972, seppur in forma embrionale, nella Dichiarazione delle Nazioni Unite sull'ambiente umano⁵⁷, e successivamente previsto anche nella Seconda Conferenza sul Mare del Nord del 1987 come principio guida contro i possibili effetti negativi dovuti alla immissione nell'ambiente di sostanze dannose.

Certamente, il più noto riferimento ad un principio precauzionale è contenuto *Dichiarazione sull'ambiente e lo sviluppo*, enunciata a seguito del Summit per la Terra tenutosi a Rio de Janeiro nel 1992, che al punto n. 15 afferma che sia necessario utilizzare *"in order to protect the environment, the precautionary approach"*, che deve essere *"widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost – effective measures to prevent environment degradation"*.

Nell'ordinamento giuridico europeo il principio di precauzione non trova esplicita previsione sino al Trattato di Maastricht che prevede che tra i principi che guidano l'azione della Unione europea in campo ambientale vi rientri anche il principio di precauzione: più precisamente, l'art 130 R prevede infatti che l'azione dell'Unione nel settore ambientale si fondi *"sui principi della precauzione e dell'azione preventive, sul principio della correzione, anzitutto alla fonte, dei danni causati all'ambiente, nonché sul principio "chi inquina paga"*.

Tale previsione sancisce che il principio di precauzione divenga, quindi, principio guida dell'azione ambientale dell'Unione, anche se *"in realtà il riconoscimento in capo al potere politico di ampio margine di discrezionalità di decidere di misure attinenti allo stato di salute umana, era già stato fatto dal giudice comunitario nella giurisprudenza relativa a diverse questioni legate al funzionamento del mercato interno"*⁵⁸.

⁵⁷ Adottata dalle Nazioni Unite con atto A/CONF/48 del 16 giugno 1972.

⁵⁸ PALLARO P., Il principio di precauzione tra mercato interno e commercio internazionale: un'analisi del suo ruolo e del suo contenuto nell'ordinamento comunitario, in *Diritto del commercio internazionale*, 2002, n. 1, p. 16; prosegue l'A. evidenziando che il principio di precauzione appare *"l'incognita della non facile equazione che deve stabilirsi tra libertà economiche fondamentali sancite dal Trattato CE e creazione di un mercato davvero coeso ed unito, da una parte, e protezione di interessi fondamentali delle varie comunità nazionali, o regionali – locali, dall'altra"*.

Il riconoscimento della più ampia applicazione e della portata generale che caratterizza il principio di precauzione è rinvenibile nella Comunicazione della Commissione COM (2000) 1 final *"sul principio di precauzione"*, che stabilisce che esso è un principio applicabile non ad un settore specifico, ma a tutti gli atti dell'Unione⁵⁹, tant'è che la Comunicazione chiarisce che il principio di precauzione *"trova applicazione in tutti i casi in cui una preliminare valutazione scientifica obiettiva indica che vi sono ragionevoli motivi di temere che i possibili effetti nocivi sull'ambiente e sulla salute degli esseri umani, degli animali e delle piante possano essere incompatibili con l'elevato livello di protezione prescelto dalla Comunità"*⁶⁰.

Tale previsione giuridica rappresenta il punto centrale per l'avvio di una riflessione in ordine all'applicazione del principio di precauzione anche in materia di tutela della salute e quindi, di conseguenza, anche in materia di medicinali.

Nello specifico, la Comunicazione della Commissione chiarisce come il principio di precauzione possieda una portata temporale di lungo periodo essendo riferito al benessere delle generazioni future, e come esso debba perciò essere invocato allorquando le informazioni scientifiche siano considerate insufficienti, non conclusive ovvero incerte, e che esista la necessità di adottare misure senza attendere di disporre di tutte le conoscenze scientifiche necessarie⁶¹.

La Comunicazione specifica infatti che il ricorso al principio di precauzione *"interviene unicamente in un'ipotesi di rischio potenziale anche se questo rischio non può essere interamente dimostrato, o la sua portata quantificata o i suoi effetti determinati per l'insufficienza o il carattere non concludente dei dati scientifici"*⁶².

⁵⁹ In questo senso LUMETTI M.V., Il principio di precauzione nella legislazione, nella giurisprudenza e nelle recenti sentenze della Corte Costituzionale, in *Giustizia amministrativa*, 2004, n. 1, p. 46 chiarisce che "il principio di precauzione finisce così per informare l'azione degli organi comunitari, contribuendo a definire le procedure e le motivazioni idonee a supportare le scelte dell'Amministrazione nell'ambito di fattispecie innovative in cui si contrappongono i diritti di libertà economica e le esigenze di tutela dell'ambiente, della salute, dei consumatori".

⁶⁰ COM (2000) 1 final p. 2.

⁶¹ Sottolinea LUMETTI M.V., Il principio di precauzione nella legislazione, nella giurisprudenza e nelle recenti sentenze della Corte Costituzionale, in *Giustizia amministrativa*, 2004, n. 1, p. 43 che "l'incertezza non può essere motivo di non intervento giuridico, anche perché la scienza non raggiunge mai risultati che si possono definire certi, in quanto ogni verità scientifica è sottoponibile a confutazione".

⁶² COM (2000) 1 final punto 5.1.

La Comunicazione rileva inoltre che *“un ingiustificato ricorso al principio di precauzione, in alcuni casi potrebbe fungere da giustificazione per un protezionismo mascherato”*⁶³.

Ci si prefigge, cioè, di giungere a soluzioni che sanciscano una ponderazione e un equilibrio tra la necessità di una ampia tutela della salute umana ed il diritto di libera intrapresa economica cercando di pervenire a decisioni proporzionate, trasparenti, coerenti e non discriminatorie.

Infatti, in considerazione dell'evoluzione scientifica che caratterizza la nostra società, *“le misure basate sul principio di precauzione devono essere riesaminate e, se necessario, modificate in funzione dei risultati della ricerca scientifica e del controllo del loro impatto”*⁶⁴.

Un ruolo centrale è quindi assegnato all'analisi del rischio o meglio alla valutazione del rischio, nonché anche alla gestione e alla comunicazione di esso.

Relativamente al momento applicativo, il principio di precauzione si può articolare in due momenti tra loro distinti: il primo è la *“decisione politica di agire o non agire”*, il secondo è inerente il *“come agire”*.

In relazione al primo momento, la Commissione identifica una serie di fattori che attivano il ricorso al principio di precauzione, e tra essi l'individuazione di effetti potenzialmente negativi, la valutazione scientifica di tali effetti negativi e l'incertezza scientifica che può derivare da controversie sui dati esistenti o dalla mancanza di dati.

La Commissione afferma al riguardo che *“l'attuazione di una strategia basata sul principio di precauzione dovrebbe iniziare con una valutazione scientifica, quanto più possibile completa, identificando, ove possibile, in ciascuna fase il grado d'incertezza scientifica”*⁶⁵: da ciò discende che tra le misure derivanti dal ricorso al principio venga evidenziata l'importanza della decisione di agire o non agire (anche la decisione di non agire, può infatti, costituire una risposta) e la natura dell'azione eventualmente decisa.

⁶³ COM (2000) 1 final p. 8 par. 20.

⁶⁴ COM (2000) 1 final punto 6.3.5.

⁶⁵ COM (2000) 1 final punto 6.1.

In relazione poi al secondo momento del *"come agire"*, la Commissione sottolinea la necessità di identificare gli effetti potenzialmente negativi di una data misura o decisione, per procedere poi successivamente alla valutazione scientifica di essi in base ai dati disponibili in quel determinato momento storico: *"l'attivazione del principio di precauzione interviene in ipotesi di rischio potenziale, "anche se questo rischio non può essere interamente dimostrato, o la sua portata quantificata o i suoi effetti determinati per l'insufficienza o il carattere non concludente dei dati scientifici"*⁶⁶.

L'applicazione del principio di precauzione non può però in nessun caso legittimare l'adozione di decisioni arbitrarie⁶⁷: il ricorso al principio di precauzione dovrebbe prendere avvio sulla base di una *"valutazione scientifica, quanto più possibile completa, identificando ove possibile in ciascuna fase, il grado di incertezza scientifica"*⁶⁸.

Di rilevante interesse sono anche i principi generali, sempre contenuti nella Comunicazione *de qua*, che si applicano cioè a corollario di *"qualunque misura di gestione dei rischi"*⁶⁹, e quindi anche allo stesso principio di precauzione: tra essi ricordiamo il principio di proporzionalità, il principio di non discrezionalità, il principio di coerenza, il principio dell'esame dell'evoluzione scientifica⁷⁰.

In senso generale appare anche opportuno ricordare che uno dei tratti maggiormente caratterizzanti il ricorso al principio di precauzione è la cd. *clausola di inversione dell'onere della prova* che prevede di trattare i prodotti o i processi *a priori* come pericolosi e quindi si attribuire la responsabilità per la produzione di prove scientifiche agli operatori economici che vogliono immettere sul mercato detto determinato prodotto⁷¹.

La Comunicazione della Commissione del 2000 ha delineato in maniera analitica le caratteristiche principali del principio di precauzione ma anche gli

⁶⁶ COM (2000) 1 final punto 5.1.

⁶⁷ COM (2000) 1 final punto 5.1.

⁶⁸ COM (2000) 1 final punto 6.1.

⁶⁹ COM (2000) 1 final punto 6.6.3.

⁷⁰ COM (2000) 1 final punto 6.3.

⁷¹ COM (2000) 1 final punto 6.4.

aspetti salienti inerenti l'applicazione di esso.

Una graduale e progressiva applicazione del principio di precauzione dal settore ambientale al settore della tutela della salute è chiaramente rinvenibile anche in numerose pronunce della Corte di Giustizia dell'Unione europea a partire dagli anni 80 del secolo scorso.

Si vuole qui richiamare brevemente in merito, senza pretesa di esaustività, la nota sentenza *Santoz*⁷² del 1983 che ritiene legittima una decisione nazionale che limita la commercializzazione di prodotti alimentari addizionati con vitamine basandosi sulla considerazione che in assenza di certezza scientifica in merito alla innocuità di questi prodotti, un rischio per la salute non poteva essere totalmente escluso: al riguardo la Corte stabilisce che *"tutte le volte che sussistono delle incertezze nello stato attuale della ricerca scientifica, spetta agli Stati membri, in mancanza d'armonizzazione, decidere il livello al quale essi intendono garantire la tutela della salute e della vita delle persone, pur tenendo conto delle esigenze della libera circolazione delle merci nell'ambito della Comunità"*⁷³.

Una ulteriore sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione europea che riveste un ruolo particolarmente importante in relazione alla tematiche del nostro studio è la sentenza *Artegoda*⁷⁴ del 2002 che analizza approfonditamente la connessione esistente tra principio di precauzione e medicinali, affermando che *"nonostante sia menzionato nel Trattato solamente in relazione alla politica ambientale, il principio di precauzione ha quindi un ambito di applicazione più ampio. Esso è destinato ad applicarsi, al fine di assicurare un livello elevato di protezione della salute, della sicurezza dei consumatori e dell'ambiente, in tutti gli ambiti di azione della Comunità"*⁷⁵, qualificando come obbligo delle autorità

⁷² Corte di Giustizia, 14 luglio 1983, C - 174/82, *Santoz*, in Racc. 1983, 2445. Per tutti GRECO G., *Sentenze della Corte e comunicazioni della Commissione: un'ulteriore fonte (combinata) di obblighi e di poteri amministrativi per gli Stati membri?*, in *Rivista italiana di diritto pubblico comunitario* 1992, n. 4, p. 1315 - 1322.

⁷³ Corte di Giustizia, 14 luglio 1983, C - 174/82, *Santoz*, in Racc. 1983, 2445, punto 16.

⁷⁴ Tribunale di primo grado, 26 novembre 2002, cause riunite T - 74/00, T - 76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, in Racc., 2002, II - 4945.

⁷⁵ Tribunale di primo grado, 26 novembre 2002, cause riunite T - 74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00,

competenti quello *"di adottare provvedimenti appropriati al fine di prevenire taluni rischi potenziali per la sanità pubblica, per la sicurezza e per l'ambiente, facendo prevalere le esigenze connesse alla protezione di tali interessi sugli interessi economici"*⁷⁶.

Da ciò discende che *"al momento di ogni valutazione di un medicinale, il grado di nocività che l'autorità competente può considerare accettabile dipende concretamente dai benefici attesi dal medicinale"*⁷⁷.

3. L'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale nell'ordinamento dell'Unione europea

Le precedenti osservazioni relative all'origine ed alla evoluzione del principio di precauzione consentono ora di svolgere alcune considerazioni circa l'effettivo impatto dell'applicazione del principio di precauzione al procedimento di autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale.

Sinteticamente, si può ricordare come nell'ordinamento giuridico europeo prima di poter essere distribuito all'interno dell'Unione europea, ovvero di uno Stato membro, un prodotto medicinale deve ottenere diversi provvedimenti di autorizzazione: anzitutto deve essere autorizzata la sua fabbricazione, nonché la sua immissione in commercio, ed anche la sua successiva distribuzione.

Nell'ordinamento giuridico europeo l'autorizzazione alla fabbricazione è disciplinata dalla Direttiva 2001/83/CE del 6 novembre 2001 (che reca il cd. *Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*) e successive modifiche, che prevede che il procedimento di rilascio del provvedimento autorizzativo si articoli in diverse fasi.

La Direttiva afferma quale compito degli Stati membri dell'Unione europea prevedere norme che stabiliscano che *"la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione deve*

T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, in Racc., 2002, II - 4945, punto 183.

⁷⁶ Tribunale di primo grado, 26 novembre 2002, cause riunite T - 74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, in Racc., 2002, II - 4945, punto 184.

⁷⁷ Tribunale di primo grado, 26 novembre 2002, cause riunite T - 74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, in Racc., 2002, II- 4945, punto 178.

*essere richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione*⁷⁸.

La normativa europea dispone altresì che l'autorizzazione alla fabbricazione deve essere richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione⁷⁹; essa invece non è richiesta per le *"preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni"*⁸⁰.

Il procedimento prende avvio da una specifica richiesta, inoltrata alle competenti autorità dello Stato membro ove si intende dar avvio alla fabbricazione del medicinale, che prevede l'ottemperamento di una serie minima di condizioni stabilite dall'Unione europea da parte del richiedente, tra cui specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli; disporre, per la fabbricazione o l'importazione degli stessi, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti (secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato) sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e disporre di almeno una persona qualificata⁸¹.

La citata Direttiva 2001/83/CE dedica poi particolare attenzione alla figura della "persona qualificata", disponendo anzitutto all'art. 48 che *"gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa di almeno una persona qualificata"*; ed inoltre prevedendo al successivo art. 49 che la "persona qualificata" possieda una serie di specifici requisiti⁸² e che gli Stati membri

⁷⁸ Art. 40, comma 1, della Direttiva 2001/83/CE.

⁷⁹ Art. 40, comma 2, della Direttiva 2001/83/CE.

⁸⁰ Art. 40, comma 2, della Direttiva 2001/83/CE. In tema si veda la decisione della Corte di Giustizia dell'11 aprile 2013, C - 535/11, e l'analisi proposta da FERRARI G. F., La Corte di Giustizia rinuncia (ancora una volta) al metodo della comparazione, in *Diritto pubblico comparato ed europea*, 2013, n.3, p. 1035 – 1037.

⁸¹ Art. 41, della Direttiva 2001/83/CE. Per "persona qualificata" si intende quella che possiede alcuni requisiti disposti

⁸² L'art 49, commi 2 e 3, della Direttiva 2001/83/CE, stabilisce che "la persona qualificata deve essere in possesso di un diploma, certificato o altro titolo che attesti un ciclo di formazione universitaria o un ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato per un periodo minimo di quattro anni di insegnamento teorico e pratico in una delle seguenti discipline

assicurano l'osservanza di detti requisiti *"mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale"*⁸³.

L'importanza della figura della "persona qualificata" emerge in particolare nelle disposizioni contenute nel successivo art. 51, che prevede che in capo alla "persona qualificata" insista la responsabilità a vigilare affinché ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato conformemente alle legislazioni vigenti dello Stato membro e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio; nonché nel caso di medicinali provenienti da Paesi terzi, anche se fabbricati nella Unione, ogni lotto di fabbricazione importato sia oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio; ed infine deve verificare che sull'imballaggio siano state apposte le caratteristiche di sicurezza.

scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia. Tuttavia la durata minima del ciclo di formazione universitaria può essere ridotta a tre anni e mezzo qualora il ciclo di formazione sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica della durata minima di un anno, che comprenda un tirocinio di almeno sei mesi in una farmacia aperta al pubblico e sia comprovato da un esame a livello universitario. Allorché in uno Stato membro esistono due cicli di formazione universitaria o riconosciuti equivalenti dal suddetto Stato, uno dei quali della durata di quattro anni e l'altro di tre, si considera che il diploma, certificato o altro titolo che attesta il ciclo di tre anni di formazione universitaria o riconosciuta equivalente risponde al requisito di durata di cui al secondo comma purché i diplomi, certificati o altri titoli che comprovano i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato. Il ciclo di formazione prevede l'insegnamento teorico e pratico di almeno le seguenti materie di base: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale ed applicata (medica), fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia (materia medica) (studio della composizione e degli effetti delle sostanze attive naturali di origine vegetale o animale). L'insegnamento in queste discipline deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'articolo 51. Qualora alcuni diplomi, certificati o altri titoli scientifici indicati al primo comma non rispettino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro controllano che le cognizioni dell'interessato nelle varie materie siano soddisfacenti. La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione. La durata dell'esperienza pratica può essere ridotta di un anno quando il ciclo di formazione universitaria dura almeno cinque anni e di un anno e mezzo quando tale ciclo di formazione dura almeno sei anni."

⁸³ Art. 52, della Direttiva 2001/83/CE.

Tali verifiche non sono effettuate dalla "persona qualificata" se i medicinali sono importati da un Paese terzo, con cui l'Unione ha concluso determinati accordi volti a garantire che il produttore applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste all'interno dalla Unione, e che i controlli necessari siano stati perciò eseguiti nel Paese di esportazione⁸⁴.

A seguito dell'accertamento delle condizioni stabilite può essere concessa l'autorizzazione alla fabbricazione, come disposto dall'art. 42 della citata Direttiva, che deve essere rilasciata non oltre i 90 giorni dalla data di ricevimento della domanda alle competenti autorità; qualora però, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione chieda di modificare una delle condizioni stabilite per il rilascio della suddetta autorizzazione *"la durata del procedimento concernente tale domanda non deve superare i trenta giorni"*⁸⁵.

L'autorità competente dello Stato membro può altresì domandare ulteriori dati al richiedente, ed in questo caso i termini per il rilascio della suddetta autorizzazione sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti⁸⁶.

Una volta ottenuta l'autorizzazione alla fabbricazione, la Direttiva citata, a norma dell'art. 46, pone in capo al titolare della autorizzazione una serie di ulteriori obblighi quali: disporre del personale conforme ai requisiti legali dello Stato membro interessato; vendere i medicinali autorizzati, soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati; comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modificazione che desideri apportare ad una delle condizioni relative alla sua autorizzazione; consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato

⁸⁴ Art. 51, comma 2 della Direttiva 2001/83/CE. Il successivo comma 3 stabilisce che "in tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme al presente articolo in un registro o documento equivalente, previsto a tal fine; il registro o documento equivalente viene tenuto aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione degli agenti designati dalle autorità competenti per un periodo conforme alle disposizioni dello Stato membro interessato e almeno per un periodo di cinque anni".

⁸⁵ Art. 44, della Direttiva 2001/83/CE.

⁸⁶ Art. 45, della Direttiva 2001/83/CE.

membro interessato; mettere a disposizione del personale tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni; conformarsi ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione per i medicinali e utilizzare solo sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive⁸⁷; informare immediatamente l'autorità competente e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove ottenga informazioni secondo cui i medicinali che rientrano nella sua autorizzazione di fabbricazione sono falsificati o si sospetta che siano falsificati; verificare che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui riceve le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti; infine, verificare l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.

La Direttiva dedica poi specifica attenzione anche alle sostanze attive utilizzate nella fabbricazione del medicinale prevedendo che *“gli Stati membri prendono le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, ivi comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive”*⁸⁸; nonché che le sostanze attive importate soddisfino una serie minima di condizioni, e cioè che siano state

⁸⁷ In questo senso il medesimo articolo prevede che “il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica che il fabbricante e i distributori di sostanze attive si attengano alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione effettuando verifiche presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica tale conformità direttamente oppure, fatta salva la sua responsabilità quale prevista dalla presente direttiva, tramite un soggetto che agisca per suo conto in base a un contratto”; nonché “il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate. Ciò è accertato sulla base di una valutazione formale del rischio, in conformità delle linee direttrici di cui all'articolo 47, quinto comma. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di pregressi casi di difetti di qualità. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione, così accertate, siano applicate”.

Va evidenziato che la Commissione europea ha emanato da ultimo, il 19 marzo 2015 (2015/ 95/01), linee guida relative “alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano”, specificamente dirette agli importatori ed ai distributori di sostanze attive impiegate per la fabbricazione di medicinali per uso umano.

⁸⁸ Art. 46 ter, comma 1 della Direttiva 2001/83/CE.

fabbricate secondo *standard* di buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione europea; siano accompagnate da una conferma scritta da parte dell'autorità competente del Paese terzo esportatore attestante che il rispetto degli standard di buone prassi di fabbricazione applicabili all'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata e che l'impianto di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione europea; ed infine che in caso di constatazione di non conformità, le informazioni sulle sostanze attive sono trasmesse tempestivamente dal paese terzo esportatore all'Unione⁸⁹.

Il legislatore europeo ha inoltre stabilito che l'inosservanza anche di una delle condizioni richieste permette all'autorità competente dello Stato membro di sospendere o revocare l'autorizzazione alla fabbricazione; detta autorizzazione può essere altresì sospesa o revocata se non vengono fornite informazioni esatte, ovvero se il personale non è messo in condizioni idonee per effettuare il proprio lavoro, ovvero ancora se il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione non comunichi l'avvenuta esecuzione dei controlli sui medicinali⁹⁰.

In questo quadro di insieme vanno inserite le norme di dettaglio che sono previste nella successiva Direttiva del 8 ottobre 2003, n. 94 inerente le *"linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano"*⁹¹, che definisce le linee direttrici, all'art. 2, come *"la parte di garanzia della qualità che assicura che i medicinali siano prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati"*.

Ciò è attuato mediante reiterate ispezioni degli Stati membri che fanno sì che i fabbricanti rispettino i principi e le linee direttrici delle buone prassi di

⁸⁹ Art. 46 ter, comma 2 della Direttiva 2001/83/CE. Il successivo art. 52 bis stabilisce anche "gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti".

⁹⁰ Art. 118 della Direttiva 2001/83/CE.

⁹¹ La Direttiva prevede anche specifiche norme inerenti ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione, che non vengono esaminate nel presente studio.

fabbricazione fissate dalla direttiva in parola⁹²; è compito del fabbricante far sì che le operazioni di fabbricazione siano conformi alle buone prassi di fabbricazione e all'autorizzazione di fabbricazione, anche per i medicinali destinati esclusivamente all'esportazione⁹³.

A norma dell'art. 7 della Direttiva il fabbricante dispone, altresì, in ogni sito produttivo di sufficiente personale, di competenza e qualifiche idonee, per garantire la qualità farmaceutica⁹⁴.

Sempre al fine di garantire le migliori pratiche di fabbricazione viene stabilito che l'ubicazione, la progettazione, la costruzione, la ristrutturazione e la manutenzione degli stabilimenti e degli impianti di produzione siano adeguate alle attività da svolgervi ed essi sono disposti, progettati e fatti funzionare in modo da minimizzare rischi di errore e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, ovvero effetti deleteri sulla qualità del prodotto⁹⁵.

Il fabbricante è inoltre tenuto ad istituire ed aggiornare un sistema di documentazione basato su specifiche formule di fabbricazione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita che permette, quindi, anche di ricostruire l'*iter* di fabbricazione di ogni lotto e le modifiche introdotte durante lo sviluppo di un medicinale in fase di sperimentazione⁹⁶.

La Direttiva citata prevede poi che le operazioni di produzione siano effettuate secondo istruzioni e procedure prestabilite e in base alle buone prassi di fabbricazione, nonché siano destinate risorse adeguate e sufficienti controlli durante la produzione, e che in caso di procedure deviate o di difetti di produzione

⁹² Art. 3 della Direttiva 2003/94/CE.

⁹³ Art. 4, comma 1 della Direttiva 2003/94/CE.

⁹⁴ Il comma 2 del medesimo articolo specifica che "i compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione della messa in opera delle buone prassi di fabbricazione sono definite in appositi mansionari. I rapporti gerarchici sono definiti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del fabbricante"; nonché il comma 4 specifica che "il personale riceve una formazione iniziale e permanente, di cui è verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica della nozione di garanzia della qualità e delle buone prassi di fabbricazione ed eventualmente su specifici requisiti della fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione".

⁹⁵ Art. 8 della Direttiva 2003/94/CE.

⁹⁶ Art. 9 della Direttiva 2003/94/CE.

queste vengano documentate e ne consegua una accertamento investigativo⁹⁷.

È compito altresì del fabbricante istituire e mantenere un sistema di controllo della qualità, posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione⁹⁸; in particolare il controllo della qualità eseguito sul prodotto finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio o dell'utilizzazione per sperimentazione clinica, tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come le condizioni di produzione, i controlli nel corso del processo, l'esame dei documenti di fabbricazione, la conformità del prodotto alle specifiche e l'imballaggio definitivo⁹⁹.

E' altresì stabilito che il fabbricante di medicinali metta in opera *“un sistema che registri ed esamini i reclami e un sistema efficace di richiamo rapido, in qualunque momento, dei medicinali nella rete di distribuzione. Egli registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa l'autorità competente di tutti i difetti che possano dar luogo a richiami o ad anormali limitazioni delle forniture e, nei limiti del possibile, indica i paesi di destinazione”*¹⁰⁰.

Per garantire un efficace sistema di garanzia della qualità il fabbricante è tenuto altresì ad effettuare ripetute auto-ispezioni al fine di *“controllare l'applicazione e il rispetto delle buone prassi di fabbricazione e proporre i necessari correttivi”*¹⁰¹.

⁹⁷ Art. 10, comma 1 della Direttiva 2003/94/CE. I commi seguenti stabiliscono che “sono presi adeguati provvedimenti tecnico-organizzativi per evitare contaminazioni incrociate e miscele. Per i medicinali in fase di sperimentazione, particolare attenzione è prestata alla manipolazione dei prodotti durante e dopo ogni operazione di mascheramento” e che “per i medicinali, ogni nuova fabbricazione o modifica importante alla produzione di un medicinale è convalidata. Fasi critiche dei processi produttivi formano regolarmente oggetto di nuova convalida”.

⁹⁸ Art. 11, comma 1 della Direttiva 2003/94/CE. Ai sensi del comma 2 tale persona può accedere a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale adeguato e di strumenti atti ad analizzare e testare le materie prime, i materiali da imballaggio e i prodotti intermedi e finali.

⁹⁹ Art. 11, comma 3 della Direttiva 2003/94/CE. Viene specificato che “i campioni di ogni lotto di medicinale finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza” e che a “meno che lo Stato membro di fabbricazione non richieda per legge un periodo più lungo, i campioni delle materie prime usate nel processo di fabbricazione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno due anni dall'autorizzazione del medicinale. Tale periodo può essere abbreviato se il periodo di stabilità della materia prima, indicato nella specifica che la riguarda, è più breve. Tutti i campioni vanno tenuti a disposizione delle autorità competenti”.

¹⁰⁰ Art. 13 della Direttiva 2003/94/CE.

¹⁰¹ Art. 14 della Direttiva 2003/94/CE

4. L'autorizzazione alla produzione nell'ordinamento nazionale

All'interno dell'ordinamento giuridico nazionale, la disciplina europea in materia di autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale è stata attuata con decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219¹⁰², che prevede che la richiesta di autorizzazione alla produzione di un medicinale sul territorio nazionale sia inoltrata all'Agenzia italiana del farmaco (Aifa)¹⁰³, quale specifica Agenzia posta a presidio di tutto il settore farmaceutico. Come noto, l'Aifa è stata istituita con decreto legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326, che all'art. 48, comma 2¹⁰⁴, afferma che *"il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza, al fine di garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo, è istituita, con effetto del 1 gennaio 2004, l'Agenzia italiana del farmaco, sottoposta alle funzioni di indirizzo del Ministero della salute e alla vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'economia e della finanza"*.

¹⁰² Recante l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive Direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché alla Direttiva 2003/94/CE che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. In tema osservano MINGHETTI P. – CILURZO F. – BASSO F., Il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e il suo recepimento in Italia, in *Sanità pubblica e privata*, 2007, n. 3, p. 58, osservano che "mediante la legge comunitaria del 2004, legge n. 62 del 18 aprile 2005, il Parlamento ha incaricato il Governo della reale attuazione della direttiva 2001 e successive modificazioni, utilizzando lo strumento del decreto legislativo. Il testo dello schema di decreto legislativo di recepimento è stato elaborato del Ministero della salute in collaborazione con l'AIFA".

¹⁰³ Si rinvia per tutti a BOBBIO G. - MORINO M., *Lineamenti di Diritto sanitario*, Milano, 2010, p. 69 ss.

¹⁰⁴ Come sottolineato da CASINI L., *L'agenzia italiana del farmaco: ufficio – Agenzia o Agenzia – ente pubblico?*, in *Giornale di diritto amministrativo*, 2014, n. 2 p. 121, che osserva che l'Agenzia è "destinata a sostituire la commissione unica del farmaco, conseguentemente soppressa, e ad assumere gran parte delle funzioni attualmente svolte dalla direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della salute". Prosegue l'A. sottolineando come "l'istituzione dell'Agenzia deve essere valutata positivamente, soprattutto in relazione ai rapporti con l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali. In effetti, l'Italia, a differenza della maggior parte dei Paesi europei, non aveva ancora istituito una apposita agenzia dei medicinali. Sotto questo profilo, dunque, la scelta di prevedere questa nuova struttura appare coerente e la forma agenzia si presenta decisamente adatta, sia per la natura dei compiti da svolgere, sia per l'esigenza di realizzare un'amministrazione "a rete" a livello nazionale e sovranazionale" e come essa "presenta almeno quattro peculiarità: ha personalità giuridica; ha una diversa configurazione degli organi di vertice; sembra avere minor autonomia organizzativa; non trova in una apposita convenzione con il ministro la fonte di disciplina dei poteri di indirizzo e controllo governativi".

Il successivo decreto del Ministero della Salute 20 settembre 2004 n. 245, ha provveduto a disciplinare l'organizzazione interna ed il funzionamento dell'Aifa, stabilendo all'art. 3 che essa ha il compito di tutelare la salute, quale diritto *"garantito dall'articolo 32 della Costituzione, per l'unitarietà del sistema farmaceutico, per l'accesso ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare, per l'impiego sicuro ed appropriato dei medicinali, per gli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico, per il rafforzamento dei rapporti nazionali con le Agenzie degli altri Paesi e con l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali"*.

L'Aifa è composta dal Consiglio di amministrazione, del Direttore generale e dal Consiglio dei revisori dei conti¹⁰⁵.

Il Consiglio di amministrazione è a sua volta composto da un Presidente, designato dal Ministero della salute e da quattro componenti¹⁰⁶. Il Consiglio di amministrazione¹⁰⁷, su proposta del Direttore generale è competente per: predisporre l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale; la rimodulazione della spesa farmaceutica in caso di superamento del tetto di spesa stabilito; prevede in caso di immissione in commercio di nuovo farmaci comportanti vantaggio terapeutico aggiuntivo ad effettuare una valutazione di costo efficacia e provvede alla immissione di nuovi farmaci non comportanti vantaggio terapeutico in sede di revisione del prontuario solo se il prezzo del farmaco è inferiore o uguale al prezzo più basso dei medicinali della relativa categoria terapeutica¹⁰⁸.

¹⁰⁵ Art. 5 del D. M. 20 settembre 2004 n. 245. Va specificato che l'autonomia scientifica dell'AIFA è supportata dalla attività di due Commissioni tecnico-scientifiche composte da esperti di comprovata e documentata esperienza nel settore: Commissione Tecnico Scientifica che si occupa delle attività connesse alle domande di autorizzazione in commercio di nuovi medicinali e dal Comitato Prezzi e Rimborso che svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci.

¹⁰⁶ L'art. 6 del D. M. 20 settembre 2004 n. 245 specifica che due componenti sono designati dal Ministero della salute ed due dalla Conferenza Stato – Regioni.

¹⁰⁷ Le cui attribuzioni sono state modificate da ultimo dall'art. 2 del Decreto del Ministero della salute 29 marzo 2012 n. 53.

¹⁰⁸ Inoltre il Consiglio delibera il bilancio preventivo e consuntivo e il programma triennale ed annuale di attività dell'Agenzia e li trasmette al Ministro della salute; i regolamenti interni dell'Agenzia; la dotazione organica complessiva; approva i periodici rapporti informativi predisposti dal Direttore generale; verifica che i contratti e le convenzioni siano stipulati secondo

Il Consiglio è altresì competente a modificare l'assetto organizzativo dell'Aifa stessa¹⁰⁹, mentre il Direttore generale, che è anche il legale rappresentante dell'Aifa, deve possedere comprovata qualifica e documentata competenza ed esperienza sia sul piano tecnico-scientifico nel settore dei farmaci, sia in materia gestionale e manageriale¹¹⁰. Egli gestisce l'Aifa e ne dirige le varie attività; in particolare predispone i programmi annuali e triennali dell'attività, gli schemi di Regolamento interno e la dotazione organica complessiva da proporre per la deliberazione da parte del Consiglio di amministrazione; definisce gli obiettivi delle aree funzionali; adotta gli atti ed i provvedimenti amministrativi di gestione necessari per il conseguimento degli obiettivi dell'agenzia; redige i periodici rapporti di amministrazione; propone al Consiglio di amministrazione l'elenco degli esperti e dei consulenti ed infine mantiene i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia europea dei medicinali e con le organizzazioni internazionali.

Il Collegio dei revisori dei conti¹¹¹ è composto dal Presidente, designato dal Ministro dell'economia e delle finanze, da un componente designato dal Ministro della salute e da un componente designato dalla Conferenza Stato – Regioni, ha

gli indirizzi strategici impartiti dal Consiglio medesimo; istituisce il Centro di informazione indipendente sul farmaco; provvede alla nomina della Commissione per la promozione della ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico; approva la lista degli esperti dell'Agenzia con comprovata competenza tecnico-scientifica e sanitaria con i relativi compensi; propone al Ministro della salute la variazione delle tariffe per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali (art. 2 del Decreto Ministero della salute 29 marzo 2012 n. 53).

¹⁰⁹ Art. 6, comma 2 bis del Decreto Ministero della salute 20 settembre 2004 n. 245, il successivo art. 9 specifica che il presidente ed i componenti del Consiglio di amministrazione durano in carica 5 anni e sono confermati una sola volta, che non "possono svolgere attività che possano entrare in conflitto con i compiti e gli interessi dell'Agenzia o cagionare nocimento all'immagine della stessa, ovvero comprometterne il normale funzionamento o l'imparzialità" nonché che "i componenti del Consiglio di amministrazione vengono dichiarati decaduti dal Ministro della salute per il venir meno dei requisiti della nomina, nel caso in cui non partecipano per tre volte consecutivamente alle riunioni senza giustificato motivo" e nei casi di incompatibilità previsti precedentemente.

¹¹⁰ Art. 10 del Decreto Ministero della salute 20 settembre 2004 n. 245. L'art. 11 specifica che "il Direttore generale dell'Agenzia può essere revocato dall'incarico dal Ministro della salute per comprovate irregolarità nell'esercizio dell'attività svolta, per i risultati negativi della gestione o per il mancato raggiungimento degli obiettivi a lui affidati o per il mancato rispetto dei doveri informativi"; che "non può essere nominato Direttore generale e se nominato decade dal suo ufficio, l'interdetto, l'inabilitato, il fallito o chi è stato condannato ad una pena che comporta l'interdizione anche temporanea da pubblici uffici o l'incapacità di esercitare uffici direttivi e che l'incarico" e che il rapporto di lavoro del Direttore generale è esclusivo.

¹¹¹ Art. 12 del Decreto Ministero della salute 20 settembre 2004 n. 245.

una durata di cinque anni ed il suo compito è quello di svolgere un'attività di controllo sull'Aifa nonché il controllo contabile. Il Collegio dei revisori dei conti ha altresì accesso agli atti ed ai documenti dell'Aifa e possono partecipare alle sedute del Consiglio di amministrazione.

Il Ministro della Salute ha facoltà, con un provvedimento motivato, di sciogliere gli organi amministrativi dell'Aifa per manifesta incapacità di perseguire gli scopi assegnati all'Aifa stessa, anche con riferimento al mantenimento economico finanziario nel settore dell'assistenza farmaceutica ovvero in caso di manifesta impossibilità di funzionamento degli organi o per gravi motivi di interesse pubblico (in caso di scioglimento degli organi, il Presidente del Consiglio dei Ministri con decreto, su proposta del Ministero della salute, può nominare un Commissario straordinario¹¹² che assume temporaneamente, e per massimo tre mesi, i poteri del direttore generale e del Consiglio di amministrazione).

L'Aifa è sottoposta alla vigilanza del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze, ed è facoltà del Ministero della salute disporre ispezioni presso l'Aifa al fine di verificare l'osservanza delle disposizioni impartite nonché richiedere al Direttore generale dell'Aifa dati ed informazioni sull'attività svolta. Le deliberazioni del Consiglio di amministrazione sono trasmesse al Ministero della salute, che, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, li approva nei trenta giorni successivi alla ricezione o ne può richiedere il riesame con provvedimento motivato.

Con specifico riferimento all'autorizzazione alla produzione di un medicinale, il citato d. lgs. 219 del 2006 all'art. 50 prevede che non può essere prodotto sul territorio italiano un medicinale senza l'autorizzazione dell'Aifa che viene rilasciata a seguito di una verifica ispettiva tesa ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico – industriali.

Nello specifico, infatti, il procedimento *de quo*, è disciplinato dagli artt. 50 – 57 del d. lgs. 219 del 2006, e prende avvio con una richiesta di autorizzazione alla produzione, in cui il richiedente deve specificare: i medicinali e le forme

¹¹² Art. 16 del Decreto Ministero della salute 20 settembre 2004 n. 245.

farmaceutiche che intende produrre o importare, nonché il luogo della produzione e dei controlli; deve altresì disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, di una attrezzatura tecnica e strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali; deve altresì essere presente almeno una "persona qualificata"¹¹³ ma la responsabilità dello stabilimento può essere suddivisa *"tra più persone, le quali dovranno essere in possesso dei requisiti necessari"*¹¹⁴.

L'autorizzazione alla produzione viene rilasciata dall'Aifa entro 90 giorni dalla data di ricevimento della domanda¹¹⁵; va però evidenziato che durante il procedimento autorizzatorio all'Aifa è attribuita la possibilità di richiedere al produttore ulteriori informazioni relativamente allo stabilimento di fabbricazione, ovvero la stessa può imporre al richiedente determinate condizioni necessarie per rendere i locali e le attrezzature idonei alla produzione: in tal caso l'Aifa assegna un termine per il relativo adempimento, e ciò fa sì che sia sospeso il termine di 90 giorni per il rilascio della suddetta autorizzazione¹¹⁶.

E' inoltre opportuno precisare che l'autorizzazione alla fabbricazione è provvedimento necessario per la produzione, preparazione, divisione,

¹¹³ Ai sensi dell'articolo 52, comma 3, "l'AIFA riconosce l'idoneità della persona qualificata che possiede i seguenti requisiti: a) e' in possesso del diploma di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, o di laurea specialistica di cui al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, o di laurea magistrale di cui al decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, in una delle seguenti discipline o in uno dei settori scientifico-disciplinari alle cui declaratorie le discipline medesime fanno riferimento: chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, chimica, chimica industriale, scienze biologiche, medicina e chirurgia, medicina veterinaria; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia; b) ha svolto attività pratica concernente analisi qualitativa di medicinali, analisi quantitativa di sostanze attive, prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, per un periodo di almeno due anni in aziende autorizzate alla produzione di medicinali; nei casi di preparazione o produzione di medicinali per terapie avanzate, l'attività pratica di due anni deve essere compiuta nella stessa tipologia di produzione per la quale la persona qualificata deve svolgere le sue funzioni; in quest'ultimo caso non si applica la riduzione di cui al comma 4; c) è provvista di abilitazione all'esercizio della professione ed è iscritta all'albo professionale".

¹¹⁴ Cfr. MINGHETTI P. – CILURZO F. – BASSO F., Il codice comunitario relativo ai medicinale per uso umano e il suo recepimento in Italia, in Sanità pubblica e privata, 2007, n. 3, p. 61.

¹¹⁵ Art. 50, comma 3, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹¹⁶ Art. 50, comma 4, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

confezionamento e presentazione di medicinali¹¹⁷.

In caso di accoglimento della domanda di autorizzazione alla produzione, l'Aifa comunica all'Agencia europea per i medicinali di aver provveduto al rilascio dell'autorizzazione, ed inserisce dette informazioni nella banca dati dell'Unione europea gestita dalla stessa Agenzia, nonché *"pubblica sul proprio sito istituzionale l'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo di medicinali alla data del 30 giugno di ogni anno"*¹¹⁸.

Nel caso in cui l'Aifa invece rigetti l'istanza di autorizzazione, quest'ultima ha l'obbligo di notificare all'interessato l'esito negativo.

Una volta autorizzato un medicinale, l'Aifa è competente a vigilare sull'operato del produttore, utilizzando anche verifiche ispettive degli stabilimenti¹¹⁹, che possono essere altresì richieste dalla Commissione europea, dall'Agencia europea dei medicinali, da altro Stato membro o dal medesimo produttore: in particolare, se in seguito ad una ispezione l'Aifa accerta che il produttore osserva i principi e le linee guida relativi alla buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria¹²⁰, essa rilascia allo stesso produttore un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione¹²¹.

Con specifico riferimento alle linee guida delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano il d.lgs. 216 del 2006, che recepisce la normativa dell'Unione, già precedentemente analizzata, contenuta nella citata Direttiva 2003/94/CE, stabilisce che per norme di buona fabbricazione debbano intendersi *"le regole tecniche relative all'assicurazione della qualità che garantiscono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati"*¹²². Lo stesso decreto legislativo definisce inoltre che i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione

¹¹⁷ Art. 54, comma 1, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹¹⁸ Art. 50, comma 8, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹¹⁹ Art. 53 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁰ Direttiva 2003/94/CE recepita in Italia dal Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²¹ Art. 53, comma 8, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²² Art. 59, comma 1, lettera c), del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Gli artt. 58 – 72 specificano le "Linee guida sulle norme di buona fabbricazione".

riguardano il personale¹²³, i siti e gli impianti¹²⁴, la documentazione¹²⁵, la produzione¹²⁶, il controllo di qualità¹²⁷, il subappalto¹²⁸, i reclami e i richiami del prodotto¹²⁹, le cd. auto ispezioni¹³⁰ ed infine l'etichettatura¹³¹: il medesimo decreto legislativo prevede infine che il produttore di materie prime debba possedere un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione rilasciato dall'autorità competente nell'ambito dell'Unione europea, anche se il possesso di detto certificato non esonera l'importatore, o il produttore, dalla responsabilità di effettuare controlli sulle materie prime e sul produttore stesso¹³².

5. L'assenza di incertezza scientifica nell'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale

E' opportuno osservare, in via conclusiva, come nelle normative nazionali ed europee che disciplinano la fabbricazione del medicinale non esistono richiami espliciti a quel carattere di incertezza scientifica che invece caratterizza il principio di precauzione.

In tale procedimento, infatti, come evidenziato, il legislatore europeo e nazionale si focalizza sulla necessità di prevedere una serie di obblighi cui il richiedente l'autorizzazione deve ottemperare, che paiono strettamente connessi alle varie fasi della produzione industriale del medicinale.

Appare però opportuno considerare che la presenza di determinati obblighi non esclude in assoluto l'insorgere di nuovi e incerti rischi proprio perché, come sottolineato in dottrina, l'incertezza non deriva soltanto dal fatto che si ha a che fare con un accadimento futuro di cui non si può conoscere nel presente se si verificherà, *"ma dal non possedere la conoscenza o i dati empirici necessari per*

¹²³ Art. 64 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁴ Art. 65 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁵ Art. 66 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁶ Art. 67 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁷ Art. 68 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁸ Art. 69 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹²⁹ Art. 70 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹³⁰ Art. 71 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹³¹ Art. 72 del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

¹³² Art. 54, comma 4, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

*formulare un giudizio prognostico sufficientemente affidabile*¹³³.

La consapevolezza dell'esistenza di incertezza scientifica e la conseguente necessità di gestire questi nuovi ed incerti rischi giustifica, quindi, l'applicazione del principio di precauzione nell'autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale.

Va però evidenziato che né il legislatore dell'Unione né quello nazionale prevedono, nella normativa di riferimento, l'applicazione del principio di precauzione né esplicitamente né implicitamente.

L'assenza di un riferimento al principio di precauzione sembra quasi voler presupporre che non sia possibile il verificarsi di situazioni caratterizzate da rischio incerto nella fabbricazione di un medicinale.

Non pare, invero, possibile considerare che la previsione di numerosi requisiti da assolvere in capo al richiedente l'autorizzazione possa essere infatti considerata di per sé garanzia assoluta di assenza di rischio, infatti un rischio è sempre presente e proprio perché questo rischio è un rischio non dimostrato, è un rischio incerto; al fine, quindi, di gestire questo rischio incerto diviene fondamentale anche nell'autorizzazione alla fabbricazione di un medicinale l'applicazione del principio di precauzione.

Contemplare quindi l'eventualità di incertezza scientifica da parte del legislatore europeo e nazionale all'interno della autorizzazione alla fabbricazione sembra essere l'espressione più avanzata e concreta della reale assunzione di responsabilità da parte del legislatore degli effetti che l'innovazione scientifica e tecnologica, che caratterizza i tempi più recenti, produce sulla società.

¹³³ SAVONA P., Dal pericolo al rischio: l'anticipazione dell'intervento pubblico, in *Diritto amministrativo*, 2010, n. 2, p. 377.