

PAPER N. 18

All'ombra
dell'agenzia europea
per i medicinali

BENEDETTA SCHIAVO

Trento BioLaw Selected Student Papers

I paper sono stati selezionati a conclusione del corso *BioLaw: Teaching European Law and Life Sciences (BioTell)* a.a. 2018-2019, organizzato all'interno del Modulo Jean Monnet "BioLaw: Teaching European Law and Life Sciences (BioTell)", coordinato presso l'Università di Trento dai docenti Carlo Casonato e Simone Penasa.

All'ombra dell'agenzia europea per i medicinali

*Benedetta Schiavo**

ABSTRACT: This paper is a critical analysis of some aspects related to the pharmaceutical industry. In particular, it describes the action of the European Medicines Agency, with an overview on its transparency policies and on its funding, as well as on the access to the EMA's documents about clinical studies and evaluations on drugs.

KEY-WORDS: European Medicines Agency; Clinical Trials; Medicines Marketing Authorisation; Transparency Policies; Ema's Budget

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Farmaci: dal divieto di brevettazione alla svolta della Corte Costituzionale – 3. La nascita di un farmaco e la sua autorizzazione – 4. L'Agenzia Europea per i Medicinali: struttura e finalità – 5. I finanziamenti dell'EMA, numeri e criticità – 6. L'accesso ai documenti dell'EMA: limiti ingiustificati? – 7. Critiche alla trasparenza dei processi decisionali – 8. La disciplina dell'EMA sulla trasparenza – 9. Conclusioni

1. Introduzione

Con il presente scritto si proveranno a delineare alcuni aspetti che ruotano attorno allo sviluppo e alla commercializzazione dei farmaci. Innanzitutto, si rifletterà brevemente sul percorso che ha portato a fare del farmaco un prodotto commerciale a tutti gli effetti. Infatti, in origine, esso era concepito come il risultato benefico della ricerca medica, ma con il passare degli anni è stato posto, progressivamente, sempre più al centro del mercato economico, correlato a interessi commerciali diversificati. Dal momento che intorno all'industria farmaceutica ruotano, appunto, interessi diversi, fra cui bisognerà necessariamente mediare, si parlerà poi delle autorità che sono state istituite a garanzia di tale bilanciamento. In particolare, si analizzerà la struttura e le modalità di azione dell'Agenzia Europea per i Medicinali, con attenzione particolare soprattutto a due aspetti ad esse correlati, e molto spesso oggetto di critica, ovvero le modalità di finanziamento e la trasparenza degli atti prodotti. Si vedrà come, dal mondo dei ricercatori e degli accademici, ma non solo, si siano sollevate numerose perplessità, e che non sempre queste abbiano trovato risposte convincenti nella disciplina legislativa in materia.

2. Farmaci: dal divieto di brevettazione alla svolta della Corte costituzionale

«Tanti insistevano che brevettassi il vaccino, ma non ho voluto. È il mio regalo a tutti i bambini del mondo» affermava Albert Bruce Sabin, il professore statunitense di origine polacca che studiò e sviluppò uno dei più

* Studentessa dell'Università di Trento, Facoltà di Giurisprudenza.

diffusi vaccini contro la poliomielite¹. Una dichiarazione del genere, oltre a dare misura dello spessore morale del professor Sabin come persona, prima ancora che come studioso, porta in luce una concezione della ricerca medica che tende alla benevolenza verso il prossimo più che ad un riscontro economico di profitto. Siamo negli anni '50 del secolo scorso, i progressi della scienza stanno cambiando il mondo ma sono ancora molti i disagi da affrontare: nessuna scoperta scientifica viene data per scontata e in questo contesto l'aspetto economico passa in secondo piano. In particolare, per quanto riguarda i farmaci e i vaccini, non se ne prevedeva la brevettabilità, al fine di scongiurare speculazioni e truffe a danno dei malati e di non scoraggiare la ricerca. Infatti, la disciplina italiana aveva, anche nella sua evoluzione storica, sempre vietato la brevettazione dei farmaci². Ma nel 1978 una sentenza di accoglimento della Corte Costituzionale³ riscontra l'illegittimità di tale divieto, con riferimento sia al principio di uguaglianza sancito all'art. 3 della Costituzione, sia alla promozione della ricerca scientifica esposta all'art. 9 della Costituzione, rilevando la necessità «di predisporre per l'avvenire le condizioni idonee alla sua esplicazione ed al suo sviluppo», proposito che mal si coniugava con la deroga prevista dall'art. 14 del r.d. 1127 del 1939⁴.

In questa sede non interessa ripercorrere il ragionamento della Corte in merito ai brevetti sui medicinali nello specifico. Piuttosto, è significativo vedere come, nell'ambito di farmaci, si sia passati da una visione che prescindeva dall'aspetto economico ad una che realizza un vero e proprio mercato con le sue regole. Sotto questo punto di vista, l'analisi della Corte Costituzionale è esemplificativa. Ricordano infatti i giudici la visione storica idealistica della ricerca medica: «allo scopritore - inventore - filantropo, il quale dispensa a tutti gli uomini il frutto delle sue ricerche a rimedio della fisica fragilità, non spetti nessuna forma di remunerazione economica, salvo quei premi che i corpi rappresentativi avrebbero immancabilmente deliberato a favore di chi arrecasse davvero “un segnalato beneficio” in questo campo». Allo stesso tempo, però, l'attuale interesse a tutelare la salute prevede che debbano coordinarsi «quali mezzi al fine, la disciplina del prezzo dei

¹ Citazione tratta dalla biografia di Albert B. Sabin, T. Bosco, *Uomini come noi*, Società editrice internazionale, 1968, da CARLO CASONATO, *I farmaci, fra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017, pubblicazione: 30/12/2017.

² Si veda innanzitutto la legge sui medicinali del Parlamento sabauda (n. 782 del 1855, poi estesa alla Lombardia dal r.d. n. 3731 del 1859), per arrivare poi al r.d. n. 1127 del 1939: art. 12 Possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni nuove che implicano un'attività inventiva e sono atte ad avere un'applicazione industriale. Non sono considerate come invenzioni ai sensi del precedente comma in particolare: a) le scoperte, le teorie scientifiche e i metodi matematici; b) i piani, i principi ed i metodi per attività intellettuali, per gioco o per attività commerciali e i programmi di elaboratori; c) le presentazioni di informazioni. Le disposizioni del comma che precede escludono la brevettabilità di ciò che in esse è nominato solo nella misura in cui la domanda di brevetto o il brevetto concerna scoperte, teorie, piani, principi, metodi e programmi considerati in quanto tali. Non sono considerate come invenzioni ai sensi del primo comma, i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale. Questa disposizione non si applica ai prodotti, in particolare alle sostanze o alle miscele di sostanze, per l'attuazione di uno dei metodi nominati; art. 14 co1: Un'invenzione è considerata nuova se non è compresa nello stato della tecnica. Lo stato della tecnica è costituito da tutto ciò che è stato reso accessibile al pubblico nel territorio dello Stato o all'estero prima della data del deposito della domanda di brevetto, mediante una descrizione scritta od orale, una utilizzazione o un qualsiasi altro mezzo.

³ Sentenza 9 Marzo 1978, n. 20; Deposito in cancelleria: 20 marzo 1978.

⁴ Punto 5 del Considerato in diritto.

medicinali, la loro presenza sul mercato in quantità sufficiente, ed infine, ma non certo come ultimo fattore, la ricerca scientifica e tecnica organizzata nell'ambito dell'industria farmaceutica. Naturalmente, il coordinamento di questi fattori, perché sia raggiungibile l'obiettivo di interesse generale rappresentato dalla tutela della salute pubblica, deve risultare equilibrato, non sacrificandosi dunque in misura grave nessuno di essi». Il divieto di brevetto dei farmaci diventa costituzionalmente illegittimo proprio perché, ribaltando l'impostazione precedente, andrebbe a limitare la ricerca scientifica e tecnica «essenziale ormai per assicurare l'ulteriore progresso nel settore della produzione farmaceutica». La realtà dei fatti rende impossibile non considerare l'industria farmaceutica come parte integrante di un mercato che impone regole e garanzie, e la Corte è lucida nello scorgere anche i rischi che possono sorgere in questo contesto. Consapevole che l'utilizzo esclusivamente a scopo di lucro, se non addirittura speculativo, del brevetto avrebbe potuto contrastare con la necessità di tutelare il diritto alla salute, la Corte suggerisce alcune soluzioni. Innanzitutto, prevede la possibilità di «espropriazione dei diritti di brevetto per ragioni di pubblica utilità», espropriazione che in materia di brevetti era già prevista dalla disciplina previgente, in particolare dall'art. 60 del r.d. n. 1127. Inoltre auspica l'introduzione, «a somiglianza di quanto è disposto in altri paesi europei, di forme speciali di licenza obbligatoria» così come la riduzione della durata del brevetto anticipando quindi «quella situazione di generale utilizzabilità del prodotto farmaceutico o del processo di fabbricazione (c.d. dominio pubblico del bene immateriale) che normalmente segue all'esaurimento del periodo di durata del brevetto», nonché una disciplina di attenta regolamentazione pubblicistica dei prezzi. Questi elementi non sono determinanti, nel ragionamento qui esposto, per i loro risvolti pratici effettivi, quanto, piuttosto, perché chiaro segno di una presa di coscienza, da parte della Corte e successivamente del legislatore, che sta prendendo piede un nuovo approccio al mondo dell'industria farmaceutica. Questa è, ora, riconosciuta come parte di un mercato commerciale globale, del quale può raccogliere i benefici, rispettandone, però, le regole. Tali considerazioni fungono da premessa per giungere al punto di partenza di questa analisi. Ciò che si voleva sottolineare è l'evoluzione dell'aspetto economico legato al mercato dei farmaci ed in particolare alla loro messa in commercio⁵.

3. La nascita di un farmaco e la sua autorizzazione

È interessante chiedersi quale sia il percorso che compie un farmaco, dal tavolo di un ricercatore al bancone di una farmacia. Questo percorso può essere agevolmente diviso in fasi, la prima delle quali è la sperimentazione preclinica. Durante questo primo momento si osserva il comportamento della molecola

⁵ Per un'esposizione analitica della sentenza della Corte Costituzionale, in merito soprattutto al bilanciamento degli interessi considerati, si veda C. CASONATO, *I farmaci, fra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017, pubblicazione: 30/12/2017.

analizzata, ovvero come viene assorbita ed eliminata, ed il suo grado di tossicità su un organismo vivente complesso. Inizialmente queste osservazioni sono eseguite “in vitro” e una volta appurati gli effetti terapeutici auspicati iniziano gli studi “in vivo”, sperimentando quindi sugli animali in laboratorio. Conclusa questa prima fase si può procedere con la sperimentazione clinica, a sua volta suddivisibile in tre sotto fasi. Infatti, si comincia con la sperimentazione del principio attivo sull'uomo, alla ricerca dei primi riscontri sulla sicurezza e la tollerabilità del medicinale. Per procedere alla seconda sotto fase è necessario che il livello di tossicità sia accettabile, quindi che il rapporto beneficio/rischio sia positivo. Il secondo passaggio, detto terapeutico-esplorativo, indaga la capacità terapeutica, cioè la produzione degli effetti curativi, auspicata nel potenziale farmaco. In particolare, ci sono due elementi che vengono analizzati con attenzione: il dosaggio migliore e i parametri indicatori della salute del paziente. Il terzo passaggio ha lo scopo di determinare a tutti gli effetti l'efficacia del farmaco, anche in relazione ad altri farmaci già presenti. La terza fase di studio, denominato terapeutico-confermatario, vede centinaia, almeno, di pazienti coinvolti nei test del potenziale farmaco, di cui si confronta l'efficacia sui sintomi con un placebo, ovvero una sostanza senza efficacia terapeutica, con altri farmaci già in commercio o con la situazione sintomatica senza trattamento sanitario⁶.

Le prime due fasi fin qui esposte sono riservate alla competenza e alla responsabilità dei ricercatori e sarà il progresso scientifico e le conoscenze tecniche raggiunte a dare conferma dei benefici che il nuovo farmaco potrà portare. Ma il percorso non si conclude qui: c'è un'ultima fase che vede entrare nei laboratori di ricerca, con molta più insistenza, il diritto e la tutela degli interessi coinvolti⁷. È la fase di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco creato. L'industria farmaceutica che ha portato a compimento gli studi e ha interesse nella commercializzazione del farmaco deve, quindi, raccogliere in un dossier tutti i dati analizzati nelle due fasi precedenti per sottoporlo all'autorità competente, la quale, sulla base di criteri predeterminati, decide se procedere con la registrazione del farmaco e con l'autorizzazione alla commercializzazione. In Italia l'autorità che ha il compito di compiere tali funzioni è l'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, un ente pubblico⁸ che opera in autonomia ma sotto la vigilanza e la direzione del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze. Per ogni nuovo farmaco un gruppo di esperti interni ed esterni dell'Istituto Superiore di Sanità e della Commissione Tecnico Scientifica compie valutazioni chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche, e riscontra il rispetto dei requisiti di sicurezza ed efficacia. Le

⁶ Si veda <http://www.agenziafarmaco.gov.it>; F. MANNARA, *Ecco come nasce un farmaco*, su *Fondazione Umberto Veronesi Magazine*, pubblicato il 12/05/2015, aggiornato il 14/09/2017.

⁷ C.A. PIRIA, *Il dossier del medicinale tra diritto amministrativo e diritto industriale*, in *Dir. Industriale*, 2012, 5, 413 (commento alla normativa).

⁸ Istituito con decreto legge il 30 settembre 2003, n. 269, poi convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326 ed entrato in attività nel luglio del 2004.

valutazioni compiute, oltre a permettere l'immissione in commercio su tutto il territorio nazionale, valgono per l'intero ciclo di vita del farmaco e anche per modifiche all'autorizzazione successive.

Questa procedura nazionale di autorizzazione è comune alla maggior parte degli Stati⁹, ma vengono utilizzate anche altre procedure a livello europeo, sia centralizzate, espresse nel paragrafo successivo, sia non centralizzate, come la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentralizzata. Con la prima, valida solo per i medicinali tradizionali, il medicinale viene approvato da un'Agenzia competente nazionale, ma, su richiesta dell'azienda farmaceutica interessata alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati, si estende l'autorizzazione sulla base della stessa documentazione presentata in origine. Il primo Stato a concedere l'autorizzazione viene detto "di riferimento", o "Reference Member State", avendo predisposto il rapporto di valutazione scientifica che è stato sottoposto ad accettazione da parte degli altri paesi, mentre questi ultimi sono chiamati "paesi interessati", o "Concerned Member States". Nel caso della procedura di approvazione decentrata, invece, il farmaco non viene autorizzato preventivamente in uno Stato: l'azienda richiedente presenta la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contemporaneamente in diversi paesi¹⁰. I principi che dettano l'azione delle Agenzie regolatorie europee sono ispirati dalle **Good Clinical Practice (GCP)**¹¹, ovvero le linee guida di buona pratica clinica, «*uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani*»¹². Tali standard sono definiti dalla **Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano (International Conference on Harmonisation, ICH)**. ICH è un organismo internazionale nato nel 1990 con lo scopo di discutere e armonizzare gli aspetti tecnici e scientifici legati alla registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano, favorendo la mutua accettazione dei dati clinici. Aderiscono alla Conferenza le autorità preposte all'autorizzazione all'immissione in commercio europee, giapponesi e statunitensi¹³.

4. L'Agenzia Europea per i Medicinali: struttura e finalità

Affiancata alle singole agenzie nazionali troviamo l'Agenzia Europea per i Medicinali, con sede attualmente a Londra¹⁴, che a sua volta ha competenza nell'autorizzazione e nel monitoraggio dei medicinali all'interno

⁹ Si veda: per la Francia ANSM, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, www.ansm.sante.fr; per la Germania Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, www.bfarm.de; in generale: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/siti-utili>, Agenzie europee del farmaco.

¹⁰ <http://www.agenziafarmaco.gov.it>: sezione "L'autorizzazione all'immissione in commercio".

¹¹ Linee guida aggiornate al 14 novembre 2017 (ICH E8(R1): Revision of General Considerations for Clinical Trials), recepite dall'Italia con Decreto Ministeriale D.M. 15 luglio 1997, n.162: *Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*.

¹² Dal *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*, redatto da AIFA, BIF XIV n.2/2007, p.92.

¹³ <http://www.ich.org>.

¹⁴ A seguito dell'uscita del Regno Unito dalla UE è previsto che l'EMA si sposti ad Amsterdam (Paesi Bassi) entro il 30 marzo 2019.

dell'Unione Europea. Le industrie farmaceutiche si rivolgono all'EMA per richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio unica, valida nell'intero territorio dell'UE e del SEE¹⁵ e rilasciata dalla Commissione.

L'Agenzia Europea per i Medicinali viene fondata nel 1995, con l'intenzione di armonizzare il lavoro degli organismi nazionali di regolamentazione dei farmaci. Il mandato dell'Agenzia si è espanso poi nel tempo, ampliandosi con l'evolversi della legislazione dell'Unione Europea. Per questo, oltre all'attività di valutazione dei medicinali per uso umano e veterinario, l'EMA, dal 2000, è anche responsabile dei prodotti sviluppati nell'ambito delle ricerche sui farmaci per le malattie rare e dal 2004 ha ampliato la sua competenza anche nell'approvazione dei medicinali a base di erbe. Due anni dopo, nel 2006, l'EMA acquisisce competenza anche in ambito pediatrico e da quell'anno ha il compito di autorizzare la commercializzazione anche dei medicinali per bambini. Nei primi vent'anni di attività l'Agenzia ha autorizzato l'immissione in commercio di un totale di 975 medicinali per uso umano e 188 prodotti veterinari.

I compiti dichiarati dell'EMA sono quelli di facilitare lo sviluppo e l'accesso ai medicinali, valutare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio, monitorare la sicurezza dei farmaci durante il loro arco di vita e fornire informazioni agli operatori sanitari e pazienti. Per fare questo l'EMA ha istituito comitati scientifici e gruppi di lavoro, in cui collaborano gli esperti chiamati a valutare le diverse richieste. Attualmente ci sono più di trenta gruppi di lavoro dalle competenze scientifiche specializzate e sette comitati scientifici, che operano in ambiti diversi¹⁶.

Le valutazioni dei vari comitati rispetto alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio, presentate tramite la procedura centralizzata, forniscono la base per l'autorizzazione stessa dei medicinali. Inoltre i comitati hanno il compito di fornire consulenza scientifica alle imprese che effettuano ricerche e sviluppano nuovi farmaci, preparare linee guida scientifiche e linee guida normative per aiutare le case farmaceutiche a stilare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e infine contribuiscono all'armonizzazione dei requisiti normativi nell'UE e a livello internazionale. Nei paragrafi successivi si vedrà come i poteri e le competenze attribuiti ai comitati siano spesso in contrasto con il loro ruolo indipendente.

Il comitato che svolge il ruolo centrale è il CHMP, ovvero il Committee for Medicinal Products for Human Use, fondamentale nel percorso che porta all'autorizzazione dei medicinali nell'Unione europea. Infatti, nella procedura centralizzata, il CHMP ha la responsabilità di condurre la valutazione iniziale delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Per quanto riguarda le autorizzazioni già emesse, ha

¹⁵ Spazio Economico Europeo, comprende i paesi membri dell'Unione Europea con Lichtenstein, Norvegia e Islanda.

¹⁶ <http://www.ema.europa.eu>: si veda sezione "About us".

il compito di valutare modifiche o estensioni. Considera inoltre le raccomandazioni prodotte dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza relative alla sicurezza dei medicinali sul mercato e, se necessario, raccomanda a sua volta alla Commissione modifiche all'autorizzazione, se non addirittura la sospensione o il ritiro dal mercato. Infine, può svolgere valutazioni sulle autorizzazioni concesse a livello nazionale nei singoli Stati membri, al fine di armonizzarle.¹⁷ Con le stesse modalità e lo stesso ruolo opera il Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), differenziandosi dal CHMP a causa del dichiarato ambito di applicazione diverso: la sua azione, infatti, si rivolge a prodotti terapeutici veterinari¹⁸. Un altro comitato di importanza fondamentale è il PRAC, cioè il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, già citato. Questo comitato è responsabile della valutazione di tutti gli aspetti legati alla gestione dei rischi connessi ai medicinali per uso umano, ovvero la rilevazione, la misurazione e la comunicazione della possibilità di reazioni avverse. Inoltre svolge studi sulla sicurezza dei prodotti anche successivi all'autorizzazione, compiendo azioni di farmacovigilanza su cui è tenuto ad elaborare, se necessario, raccomandazioni rivolte al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) per medicinali autorizzati a livello centrale, al Gruppo di coordinamento per il riconoscimento reciproco e le procedure decentrate (CMDh) sull'uso di un medicinale autorizzato e in commercio in uno degli Stati membri, e infine al segretariato dell'EMA, al consiglio di amministrazione e alla Commissione europea, a seconda dei casi¹⁹. Un ulteriore comitato è il COMP, Committee for Orphan Medicinal Products²⁰, che si occupa delle domande di autorizzazione di farmaci necessari per la prevenzione o il trattamento di malattie rare²¹. Con l'aggiunta delle nuove competenze elencate in precedenza sono stati creati, infine, il Paediatric Committee (PDCO)²², il Committee for Advanced Therapies (CAT)²³ e il Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)²⁴.

5. I finanziamenti dell'EMA, numeri e criticità

L'azione dell'EMA è, però, da anni al centro di numerose critiche che mettono in discussione il suo operato. In particolare, si sottolinea una vera e propria mancanza di trasparenza rispetto alle procedure e agli studi eseguiti, derivata anche dal fatto che la maggior parte dei finanziamenti di cui l'EMA ha bisogno provengono proprio dalle industrie farmaceutiche²⁵.

¹⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use, Rules of Procedure: EMEA/45110/2007; EMEA/MB/87146/2007.

¹⁸ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Rules of Procedure: EMEA/CVMP/422/04-Rev.1; EMEA/MB/47098/2007.

¹⁹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Rules of Procedure: EMA/PRAC/567515/2012 Rev.11.

²⁰ Committee for Orphan Medicinal Products, Rules of Procedure: EMEA/COMP/8212/00 Rev. 3.

²¹ All' interno dell'Unione Europea una malattia è definita come rara se colpisce meno di 5 persone su 10.000.

²² Paediatric Committee, Rules of Procedure: EMA/348440/2008 Rev.1.

²³ Committee for Advanced Therapies Procedure Management and Business Support : EMA/CAT/454446/2008 Rev. 1.

²⁴ Committee on Herbal Medicinal Products, Rules of Procedure: EMA/HMPC/139800/2004 Rev.3.

²⁵ A. FABBRI, C. BODINI, *L'Agenzia Europea del Farmaco: solo una questione di trasparenza?*, in www.saluteinternazionale.info, anno 2010. Si vedano inoltre note 27, 28, 29 e 30.

Infatti, basta osservare le indicazioni che l'EMA pubblica al riguardo del suo budget annuale per capire che i flussi di finanziamento che l'Agenzia riceve non sono molto equilibrati. Il budget che annualmente l'EMA rende pubblico viene stilato secondo le stime di spesa, sulla base normativa del Regolamento finanziario relativo suo budget²⁶. Ecco quindi che il bilancio totale previsto per il 2018 dell'Agenzia Europea per i Medicinali ammonta a 337,8 milioni di euro²⁷. Circa il 90% del bilancio dell'Agenzia deriva da tasse e oneri, il 7% dal contributo dell'Unione Europea in merito alle questioni di sanità pubblica e il 3% da altre fonti. Nello specifico vediamo che: circa 304,5 milioni di euro provengono dalle tasse e dagli oneri imposti per i servizi di regolamentazione, pagati dalle industrie interessate alla commercializzazione; circa 22,4 milioni di euro sono le entrate che arrivano direttamente dall'UE, principalmente per sostenere le politiche relative a medicinali pediatrici, per le malattie gravi e le terapie avanzate.

Di seguito alcuni estratti del budget suddivisi nelle diverse voci.

CHAPTER 1 0 REVENUE FROM SERVICES RENDERED

1 0 0 0	Fees collected (Regulation (EU) 297/95)	275,342,000
	<i>Fee for assessment of periodic safety update report</i>	17,486,000
	<i>Fee for assessment of post-authorisation safety study</i>	558,000
	<i>Fee for assessment of referrals initiated as a result of the evaluation of pharmacovigilance data</i>	1,800,000
	<i>Pharmacovigilance annual flat fee</i>	9,322,000
1 0 0 1	Fees collected (Regulation (EU) 658/2014)	29,166,000
Total of Article 1 0 0		304,508,000
Total of Chapter 1 0		304,508,000
Total of Title 1		304,508,000

²⁶ Financial Regulation EMA/MB/789566/2013 of 15 January 2014 (Management Board): Applicable to the budget of the European Medicines Agency.

²⁷ Budget for 2018: EMA/MB/799068/2017, adottato dal Management Board il 14 dicembre 2017.

CHAPTER 2 0 EUROPEAN UNION AND EEA CONTRIBUTIONS

	<i>EU contribution</i>	<i>8,780,000</i>
	<i>EEA contribution, 2.37%</i>	<i>209,000</i>
2 0 0	European Union and EEA contribution	8,989,000
	<i>OMP contribution</i>	<i>13,105,000</i>
	<i>EEA contribution, 2.37%</i>	<i>311,000</i>
2 0 1	Special Contribution for Orphan Medicinal Products from the EU budget and EEA contribution	13,416,000
Total of Chapter 2 0		22,405,000
Total of Title 2		22,405,000

28

Il budget residuo è, invece, così suddiviso : partecipazioni di stati terzi alle attività dell’Ema, per un totale di 398,000 euro; entrate derivanti da attività amministrative, per 84,000 euro; entrate esterne per particolari progetti e programmi, in totale 148,000 euro; le correzioni degli squilibri del bilancio dell’anno appena trascorso, 2017, che consistono in 10,116,000 euro; e infine un’ultima voce di spesa “Miscellaneous revenue”, che prevede un totale di 500,000 euro.

Risulta evidente come la voce nettamente più consistente del budget comprenda le tasse ricavate dalle stesse industrie farmaceutiche: infatti l’EMA riscuote una commissione per l’elaborazione delle domande di autorizzazione all’immissione in commercio da parte delle aziende produttrici. Le tariffe applicate sono diverse a seconda del prodotto presentato. La disciplina degli onorari dell’Agenzia è dettata dal regolamento relativo alle tasse, ovvero dal Regolamento della Commissione n. 471 del 2018²⁹, con effetti dal 1 aprile 2018, che ha modificato il precedente Regolamento del Consiglio³⁰, e dalle relative norme di attuazione, nonché dal regolamento relativo alla tassa di farmacovigilanza³¹. L’Agenzia Europea per i Medicinali addebita commissioni da pagare per le domande di autorizzazione all’immissione in commercio, nonché per le variazioni e altre modifiche alle autorizzazioni all’immissione in commercio, e infine tariffe annuali per i medicinali autorizzati. Al riguardo è stata pubblicata una nota esplicativa che raccoglie e descrive le diverse

²⁸ Tabelle tratte dal documento ufficiale di bilancio: Budget for 2018: EMA/MB/799068/2017, consultabile sul sito <http://www.ema.europa.eu>, sezione “Funding”.

²⁹ Commission Regulation (EU) No 2018/471 of 21 March 2018: adjustment of the fees of the European Medicines Agency to the inflation rate.

³⁰ [Council Regulation \(EC\) No 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.](#)

³¹ European Parliament and Council Regulation (EU) No 658/2014 of 15 May 2014: on fees payable to the European Medicines Agency for the conduct of pharmacovigilance activities in respect of medicinal products for human use.

tariffe da pagare a seconda della richiesta effettuata³², secondo le ultime modifiche prodotte dal Regolamento della Commissione di marzo 2018, soprattutto relative ai tassi di inflazione.

Analizzando tutti questi dati è ben possibile comprendere che genere di critiche vengano mosse all'EMA. Silvio Garattini, medico e ricercatore, direttore dell'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", intitola, inequivocabilmente, un suo articolo sul *British Medical Journal*: *The European Medicines Agency is still too close to industry*³³. Un primo dato da non trascurare, afferma Garattini, è che gli unici studi presi in considerazione al fine della valutazione della richiesta di autorizzazione sono quelli promossi dall'industria produttrice. Nella documentazione presentata, preparata dall'industria, mancano alcuni elementi, come il confronto con altri farmaci della stessa classe terapeutica, che non sarebbero così irrilevanti al fine di prendere una decisione più oggettiva possibile. Infatti, con queste indicazioni si eviterebbe l'immissione in commercio di farmaci assolutamente equivalenti³⁴. Ma l'equivalenza terapeutica assume rilievo soprattutto in termini di concorrenza, da tutelare, ad esempio, raggruppando i farmaci secondo la loro funzione terapeutica, e non distinguendoli in base al principio attivo brevettato, o già off-patent, soprattutto in occasione di bandi di gara pubblici per la fornitura di medicinali³⁵. È evidente che questo genere di indicazioni, se presentate al momento della domanda di immissione, renderebbero più completa la valutazione ai fini dell'autorizzazione, rendendo più trasparenti eventuali vantaggi in termini di efficacia e sicurezza. Ma tornando allo scritto di Garattini, è in riferimento al budget che il dato si fa impietoso: già nel 2016, anno di pubblicazione dell'articolo citato, il contributo dell'industria nel totale del bilancio dell'Agenzia Europea per i Medicinali era pari all'83% del totale, per un totale di 250 milioni di euro. Si è già visto come questo dato sia aumentato nell'ultimo biennio. Con numeri di questo valore non si può pensare che l'EMA possa considerarsi indipendente rispetto alle industrie farmaceutiche, perlomeno in termini di contributi finanziari. «Nobody receiving 80% of a salary from industry would be admitted to any committee that deals with drug evaluation» afferma Garattini. Ecco che ci si trova in una situazione abbastanza ambigua, in cui il controllato controlla, almeno economicamente, il controllante. «The economic interests of member states and the industrial lobby have so far hampered the adoption of legislation and rules that favour the interests of patients» conclude infatti Garattini.

³² Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency.

³³ Silvio Garattini, *The European Medicines Agency is still too close to industry*, in *British Medical Journal*, 2016;353:i2412.

³⁴ Sulle indicazioni in merito all'equivalenza dei prodotti farmaceutici si veda: Criteri AIFA per l'equivalenza terapeutica tra farmaci, a cura di Giorgio Cantelli Forti (Presidente, Società Italiana di Farmacologia) Francesco Rossi (Past President, Società Italiana di Farmacologia) approvato dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Farmacologia, tratto da www.quotidianosanita.it, sezione "Allegati".

³⁵ Si vedano, come esempi al riguardo, per il diritto interno la sentenza n.1306 del Consiglio di Stato, sez.III, 1 aprile 2016, per il diritto dell'UE la sentenza C-179/16 della Corte di Giustizia dell'Unione Europea del 23 gennaio 2018.

6. L'accesso ai documenti dell'EMA: limiti ingiustificati?

Ma le critiche e le contraddizioni non si fermano qui. Ciò di cui viene pesantemente accusata l'EMA è di essere poco trasparente nelle procedure di autorizzazione e nel rilascio di documenti informativi. Infatti, l'accesso alle informazioni sui nuovi farmaci è collegato alla pubblicazione di quattro documenti redatti dall'EMA stessa nel momento dell'autorizzazione. Il primo di questi è un comunicato stampa e contiene informazioni generali sul farmaco. In aggiunta vengono pubblicati il riassunto delle caratteristiche terapeutiche del prodotto e il foglietto illustrativo, rispettivamente dedicati ai medici il primo e ai pazienti il secondo. Infine l'EMA redige anche una relazione pubblica di valutazione europea, detta EPAR, European Public Assessment Report, in cui viene descritta la modalità con cui il Comitato per i medicinali per uso umano, il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) di cui si è parlato nel paragrafo precedente, ha analizzato e valutato gli studi scientifici effettuati e le raccomandazioni sull'utilizzo del nuovo farmaco.

In un articolo scritto da Silvio Garattini e da Vittorio Bertelè, ricercatore impegnato presso il Centro di Politiche Regolatorie del Farmaco all'Istituto "Mario Negri", si afferma, però, che dei quattro documenti pubblicati, ovvero l'unico accesso diretto alle informazioni ufficiali sui farmaci, ben tre sollevano ambiguità in termini di trasparenza.³⁶ Infatti, affermano gli autori, a parte il comunicato stampa, i restanti documenti sono stilati in collaborazione molto stretta con la stessa industria produttrice. Inoltre, diverse informazioni utili al fine di capire come è stata presa la decisione finale sono omesse: non vengono riportate le questioni più critiche che sono state analizzate e discusse dal Comitato durante la valutazione, non si dice se il farmaco è stato approvato all'unanimità o grazie al voto della maggioranza, e, in quest'ultima opzione, non vengono esaminate le ragioni della minoranza contraria all'approvazione. Oggi le opinioni di minoranza vengono incluse nei documenti ufficiali³⁷, ma in caso di pareri negativi rimane la prassi per cui le industrie farmaceutiche ritirano i dossier che hanno ricevuto tali valutazioni. Inoltre, è prevista la possibilità di approvazioni "condizionali", che richiedono alle industrie di raggiungere determinati requisiti che il comitato per la farmacovigilanza dovrà verificare³⁸.

Sulla questione della trasparenza e dell'accesso ai documenti i due ricercatori italiani non sono stati gli unici ad esprimere perplessità. Già nel 2009 l'organizzazione Health Action International Europe (HAI), la Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti d'Informazione sui Farmaci (ISDB) e il Forum Europeo per la

³⁶ Silvio Garattini, Vittorio Bertelè, *Europe's opportunity to open up drug regulation*, in *British Medical Journal*, 2010;340:c1578.

³⁷ Sui report ufficiali dell'EMA si veda *Guide to information on human medicines evaluated by EMA*, presente sul sito <http://www.ema.europa.eu>.

³⁸ Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council.

Medicina (MiEF) avevano firmato un comunicato congiunto³⁹ affermando che, sebbene fossero state adottate alcune misure per promuovere la trasparenza, la situazione fosse ancora abbastanza criticabile, in particolare con riferimento ai dati sulla farmacovigilanza. HAI, ISDB e MiEF chiedevano che «all data with a bearing on human health, notably clinical data, should be excluded from the definition of “commercial confidentiality”, whether or not it affects sales». Ovvero che non venissero posti come ostacolo alla divulgazione di tali dati gli interessi commerciali delle industrie produttrici. Inoltre indicavano «a number of data that should be made available to the public without delay, and call for EMEA’s expert committees to be held in public». Questo comunicato sottolineava in maniera molto decisa come le giustificazioni addotte dall’EMA, chiamata a rispondere sulla mancanza di trasparenza nei dati forniti, fossero deboli e poco convincenti: «EMEA⁴⁰ gives a surprising list of "excuses" or "prerequisites" to justify the withholding of information: patronising arguments; willingness to protect “the decision-making process” from the public eye; a ‘lowest common denominator’ approach under the guise of “harmonisation” with the way national drug regulatory agencies work; over-caution; and exaggerated fear of upsetting commercial interests.» Proprio questi ultimi “commercial interests” giustificavano la posizione dell’EMA, che li poneva al centro degli interessi da tutelare. Sebbene possa sembrare una presa di posizione poco coerente con la macro materia di riferimento, ovvero la salute dei pazienti, non sorprende affatto se si considera che, proprio fino al 2009, l’Agenzia Europea per i Medicinali rispondeva alla Direzione Generale Imprese e Industria della Commissione Europea e non a quella della Salute e dei Consumatori. Questo fatto può forse spiegare come l’attenzione agli interessi delle industrie farmaceutiche sia stata prevalente, garantendo quindi il diritto alla segretezza che queste rivendicavano, affermando che la divulgazione di dati confidenziali avrebbe potuto avvantaggiare le industrie concorrenti. In quest’ottica, che fa sue le regole di diritto commerciale e le prassi che regolano i mercati, il vantaggio della concorrenza, e quindi la possibile perdita di profitti, ridurrebbe sensibilmente anche gli investimenti in nuove ricerche. Alla fine di questa impostazione di pensiero emergerebbe che proprio la tutela delle industrie e della riservatezza dei dati utilizzati, tanto criticata perché poco trasparente con i pazienti, sarebbe la garanzia migliore per assicurare il loro massimo beneficio. Al momento della pubblicazione di tale comunicato si faceva riferimento alla proprietà intellettuale, protetta dalla direttiva 2004/48⁴¹, mentre attualmente il riferimento normativo rispetto agli interessi delle industrie farmaceutiche è la direttiva 2016/943⁴² che tratta della tutela del segreto commerciale. Quest’ultima disposizione legislativa prevede, in effetti, delle eccezioni alla tutela «al fine di tutelare un legittimo interesse riconosciuto dal diritto

³⁹ HAI Europe, ISDB, MiEF. *EMEA transparency draft is just a window dressing*. Press release, 24 September 2009.

⁴⁰ Denominazione precedente dell’EMA.

⁴¹ Direttiva 2004/48/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sul rispetto dei diritti di proprietà intellettuale.

⁴² Direttiva (UE) 2016/943 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2016 sulla protezione del know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate (segreti commerciali) contro l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione illeciti.

dell'Unione o dal diritto nazionale»⁴³, ed è proprio tale interesse riconosciuto ad essere invocato da chi richiede la conoscibilità dei dati.

Il dibattito sull'accessibilità ai dati elaborati e ai documenti prodotti dall'Agenzia Europea per i Medicinali non si esaurisce qui. Infatti, sempre in quegli anni, precisamente nel maggio del 2010, l'Ombudsman europeo⁴⁴ pubblica una bozza di raccomandazione chiedendo all'EMA di riconsiderare il rifiuto di concedere l'accesso a documenti relativi a sospette reazioni avverse particolarmente gravi causate da farmaci messi in commercio con autorizzazione dell'EMA stessa⁴⁵. Questo documento viene rilasciato dall'Ombudsman Nikiforos Diamandouros, a seguito di una segnalazione pervenuta nel 2008 da un cittadino irlandese, Liam Grant. Il caso che Grant denuncia riguarda proprio la sua richiesta di accesso alle informazioni sugli effetti collaterali dell'isotretinoina, un farmaco che viene normalmente utilizzato per la cura dell'acne. Il figlio di Grant assumeva questo farmaco nel 1997, quando si suicidò, ma l'EMA nega l'accesso ai documenti che potrebbero contenere informazioni di eventuali correlazioni fra il trattamento farmaceutico e gli effetti che avrebbero contribuito a causare l'atto compiuto dal ragazzo. L'Ombudsman Diamandouros commenta: «EMA plays a crucial role in the approval and monitoring of medicines placed on the market. Since its work has a direct impact on the health of European citizens, it is of utmost importance for EMA to give the widest possible access to documents and also to pursue a pro-active information policy for the benefit of citizens.» Dal canto suo l'EMA sostiene che le regole di trasparenza dell'Unione Europea non possono applicarsi in tutti i casi. Infatti il Regolamento europeo che disciplina l'accesso ai documenti istituzionali dell'Unione Europea prevede la possibilità di escluderlo in determinati casi: «In linea di principio, tutti i documenti delle istituzioni dovrebbero essere accessibili al pubblico. Tuttavia, taluni interessi pubblici e privati dovrebbero essere tutelati mediante eccezioni. Si dovrebbe consentire alle istituzioni di proteggere le loro consultazioni e discussioni interne quando sia necessario per tutelare la propria capacità di espletare le loro funzioni. Nel valutare le eccezioni, le istituzioni dovrebbero tener conto dei principi esistenti nella legislazione comunitaria in materia di protezione dei dati personali, in tutti i settori di attività dell'Unione.»⁴⁶ In seguito, il Regolamento europeo in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano⁴⁷ ritorna sull'accessibilità dei dati emersi dai trials clinici. Infatti, da un lato si fa obbligo al promotore della sperimentazione, all'art.42, di rendere note all'Agenzia le sospette reazioni avverse gravi e inattese. Allo stesso tempo, però, l'art. 93,

⁴³ Capo II, Articolo 5, punto d).

⁴⁴ Mediatore europeo, organo a cui sono rivolte le denunce fatte da cittadini, residenti, imprese, associazioni, o altri soggetti residenti in uno stato membro dell'Unione Europea, relative ai casi di cattiva amministrazione che coinvolgono istituzioni e organismi dell'Unione Europea.

⁴⁵ Draft recommendation of the European Ombudsman in his inquiry into complaint 2493/2008/(BB)TS against the European Medicines Agency (Aperto il 14/11/2008, Raccomandazione 29/04/2010, Decisione del 23/03/2012; Oggetto: Richiesta di accesso a informazioni e documenti - trasparenza).

⁴⁶ Regolamento (CE) N. 1049/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio del 30 maggio 2001 relativo all'accesso del pubblico ai documenti del Parlamento europeo, del Consiglio e della Commissione, punto 11.

⁴⁷ Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Si vedano nello specifico art. 5 e art. 7.

denominato “Protezione dei dati”⁴⁸ richiama il Regolamento sul trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni dell’Unione⁴⁹. Tornando alla vicenda riportata, le segnalazioni di sospette reazioni gravi, a cui Grant chiedeva di accedere nel caso considerato, rientrerebbero quindi nelle eccezioni previste dall’art. 4 del Regolamento 1049/2001⁵⁰, in quanto la loro divulgazione non andrebbe a beneficio dei cittadini, bensì, al contrario, comporterebbe la circolazione di dati che potrebbero rivelarsi fuorvianti o inaffidabili. L’Ombudsman, dal canto suo, a seguito della sua analisi sulla natura dei documenti prodotti dell’EMA, risponde che le norme dell’UE relative all’accesso ai documenti si devono applicare a tutti i documenti in possesso dell’Agenzia Europea dei Medicinali. Questo non significa che le segnalazioni di effetti collaterali gravi siano necessariamente automaticamente accessibili, dal momento che alcune eccezioni potrebbero essere valutate nei singoli casi. Ma al tempo stesso invita l’EMA a riesaminare il rifiuto all’accesso. In riferimento alle obiezioni sollevate rispetto alla circolazione di dati che potrebbero essere fuorvianti o inattendibili, l’Ombudsman suggerisce che l’EMA, abbracciando una politica di informazione proattiva, fornisca spiegazioni ulteriori, in aggiunta ai documenti rivelati, per permettere che il significato e la comprensione dei dati siano più immediati per il pubblico.

7. Critiche alla trasparenza dei processi decisionali

Le critiche mosse all’Agenzia Europea per i Medicinali non si concentrano solamente sull’accesso ai report e alle relazioni relativi alle reazioni avverse, bensì riguardano più in generale anche i documenti relativi all’approvazione dei farmaci per il mercato europeo, riferiti soprattutto ai processi decisionali. Al riguardo, i medici ricercatori, professori all’Harvard University, Paul Ridker e Robert Glynn pubblicano nello stesso periodo una lettera sulla rivista Lancet, sollevando dubbi sulla decisione con cui è stata approvata la rosuvastatina, farmaco che previene eventi cardiovascolari gravi in pazienti con un altro rischio di un primo

⁴⁸ Art. 93 Paragrafo 2. Al trattamento dei dati personali effettuato dalla Commissione e dall’Agenzia a norma del presente regolamento si applica il regolamento (CE) n. 45/2001.

⁴⁹ Regolamento (CE) N. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2000 concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati. Si vedano nello specifico art. 5 e art. 7.

⁵⁰ Regolamento (CE) N. 1049/2001: Articolo 4 Eccezioni 1. Le istituzioni rifiutano l’accesso a un documento la cui divulgazione arrechi pregiudizio alla tutela di quanto segue: a) l’interesse pubblico, in ordine: — alla sicurezza pubblica, — alla difesa e alle questioni militari, — alle relazioni internazionali, — alla politica finanziaria, monetaria o economica della Comunità o di uno Stato membro; b) la vita privata e l’integrità dell’individuo, in particolare in conformità con la legislazione comunitaria sulla protezione dei dati personali. 2. Le istituzioni rifiutano l’accesso a un documento la cui divulgazione arrechi pregiudizio alla tutela di quanto segue: — gli interessi commerciali di una persona fisica o giuridica, ivi compresa la proprietà intellettuale, — le procedure giurisdizionali e la consulenza legale, — gli obiettivi delle attività ispettive, di indagine e di revisione contabile, a meno che vi sia un interesse pubblico prevalente alla divulgazione.

evento cardiovascolare⁵¹. L'approvazione dell'EMA è stata concessa sulla base dello studio JUPITER, un trial finanziato da Astra Zeneca. Gli autori sottolineano, però, come la decisione non sia stata presa sui dati emersi dall'end-point primario del trial. Con end-point si intende la misura di esito, ovvero una delle quattro variabili che condizionano la rilevanza clinica di un trial, insieme al numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio, il numero di pazienti da trattare per osservare un risultato avverso e infine la precisione dei risultati del rapporto fra questi due numeri. Le analisi determinanti ai fini della concessione di autorizzazione sono state quelle svolte post hoc su un sottogruppo di pazienti, ovvero quelle analisi che non vengono contemplate nel protocollo di ricerca. Gli autori non criticano i dati risultanti da queste analisi statistiche, sottolineando come i risultati raggiunti riducano effettivamente i rischi collegati alle patologie interessate. Criticano piuttosto il fatto che la decisione dell'EMA, con la portata e gli effetti normativi che comporta, non sia stata presa facendo riferimento al dato misurato dell'analisi ufficiale, che prevedeva, ad esempio, che tutti i partecipanti allo studio avessero l'hsCRP, ovvero la proteina C-reattiva altamente sensibile, presente in un certo grado di quantità (2 mg/L o più). Sui soggetti sottoposti allo studio principale, che rispondevano a questo criterio, il risultato sulla percentuale di diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari era minore rispetto a quella emersa nei sottogruppi post-hoc presi in considerazione. Il processo decisionale che ha portato all'autorizzazione del farmaco è stato quindi lineare e coerente? La critica riguarda proprio questo punto: i dati considerati derivati dalle analisi post-hoc erano effettivamente i migliori riscontri possibili oppure la decisione avrebbe potuto essere diversa, analizzando risultati differenti? È difficile dare una risposta a questa domanda nel caso concreto. Certo è che una simile decisione non dovrebbe lasciare dubbi relativi al percorso che ha portato alla valutazione finale. In casi come questo potrebbe essere difficile comprendere se la decisione presa sia stata quella più corretta da un punto di vista medico o, piuttosto, quella più conveniente da un punto di vista commerciale.

Sempre sulla rivista Lancet sono ancora Silvio Garattini e Vittorio Bertelè, con Rita Banzi⁵², ad esprimersi al riguardo delle politiche di trasparenza dell'Agenzia Europea per i Medicinali.⁵³ L'articolo pubblicato tratta un'analisi critica della nuova politica sull'accesso dei dati che l'EMA adotta negli anni successivi alle polemiche sollevate dai casi fin qui esposti. Secondo gli autori dello scritto, però, gli scopi delle nuove politiche dell'EMA, ovvero rafforzare le responsabilità e la fiducia nella ricerca medica, non vengono raggiunti con la disciplina considerata. La prima preoccupazione è rappresentata proprio dai dati e dai documenti a cui è possibile accedere. Infatti, la nuova normativa si applica ai fascicoli presentati tramite le procedure centralizzate a partire dal 2015. Un primo dato critico è che tutti i dati di farmacovigilanza, riguardanti ad esempio le reazioni

⁵¹ P.M RIDKER, R.J. GLYNN, *JUPITER, rosuvastatin, and the European Medicines Agency*, in *The Lancet*, Vol. 75, no. 9731, p2071, Published May 21, 2010.

⁵² Responsabile del Centro di Politiche Regolatorie del Farmaco all'Istituto Mario Negri.

⁵³ R. BANZI, V. BERTELE', S. GARATTINI, *EMA's transparency seems to be opaque*, in *The Lancet*, Vol.384, No. 9957, p. 1847, Published November 22, 2014.

avverse riscontrate, non sono considerati in questo insieme. Inoltre, prima della pubblicazione dei documenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può avere la possibilità di modificare la situazione clinica, i report e le relazioni sugli studi compiuti al fine di eliminare le informazioni commerciali riservate, dal momento che la divulgazione di tali informazioni potrebbe compromettere l'interesse economico di un'azienda produttrice. Gli autori affermano che, per quanto questa forma di correttivo redazionale dovrebbe essere applicato solo ai segreti commerciali, come le formule, i processi, le molecole utilizzate, non si può escludere che non possa riguardare anche «advice offered by non-European regulatory authorities, plans for clinical development, or protocols agreed with non-European authorities and marketers». Il fatto che, rispetto a qualsiasi dato elaborato dall'analisi di un determinato prodotto, si possa delineare un rapporto giuridico di proprietà, porterebbe a trovare il pretesto calzante per non rilasciare dati farmacodinamici e farmacocinetici⁵⁴, dal momento che questo tipo di informazioni potrebbero agevolare le aziende concorrenti. Anche i dati emersi dalle ricerche svolte, come le stime sulla variabilità dell'end-point, potrebbero essere considerati confidenziali. Ma a questa impostazione viene mossa una critica di fondo: si afferma che è il concetto stesso di "riservatezza commerciale" ad essere interpretato erroneamente, in maniera talmente ampia da consentire di non rilasciare informazioni determinanti, come ad esempio i risultati negativi di una sperimentazione clinica oppure gli avvisi di sicurezza, informazioni che, contrariamente alla loro importanza in ottica di un beneficio dei pazienti, vengono omesse perché potrebbero danneggiare l'immagine del prodotto e quindi gli interessi economici dell'industria produttrice. Banzi, Bertelè e Garattini concludono la loro critica con un pensiero generale. Dichiarano infatti che le aspettative sulle nuove politiche di trasparenza dell'EMA fossero ben altre, volte al perseguimento degli interessi dei pazienti e della salute pubblica, certo preservando comunque i diritti di proprietà intellettuale delle industrie farmaceutiche e proteggendo la privacy dei pazienti, ma mantenendo l'attenzione prevalentemente sui benefici terapeutici derivanti dalla commercializzazione di nuovi farmaci. Ecco, infatti, che terminano affermando: «Confidential information about drugs seems to keep being protected by hiding of clinical data and not only with patents. Clinical data are public goods because they belong first to trial participants, researchers, medical staff, but also to taxpayers who fund most of the investigators, infrastructures, and facilities included in clinical research».

8. La disciplina dell'EMA sulla trasparenza

⁵⁴ La farmacocinetica studia gli effetti che i processi dell'organismo hanno sul farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) mentre la farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione.

Vediamo ora qual è la disciplina sulla trasparenza dell'EMA analizzata criticamente, fra gli altri, dai ricercatori italiani qui citati. Nel 2013 l'Agenzia Europea per i Medicinali annuncia un'apertura nelle sue politiche di accesso alle informazioni fino a quel momento riservate rilasciando una prima bozza per una consultazione pubblica. Questa apertura viene salutata con ottimismo da parte dei ricercatori.⁵⁵ Infatti le agenzie di regolamentazione dei farmaci sono in possesso dei dati più completi sulle sperimentazioni cliniche sui farmaci e potrebbero essere promotrici dello sviluppo di pratiche standardizzate per una condivisione dei dati completa, sicura ed efficace, utile al fine di ulteriori passi avanti nella ricerca medica.

Nell'ottobre del 2014 vengono infine rese note le decisioni prese dall'EMA. Viene pubblicato il documento "European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use"⁵⁶, diviso in sei parti (Introduction and purpose, Scope, Definitions, Policy statement, Related documents, Changes since last revision) con, in aggiunta, tre documenti annessi. Le nuove policy sull'accesso ai documenti sono entrate in vigore il 1 ° gennaio 2015, e, come si è già detto, riguardano i dati depositati presso l'EMA successivamente a quella data. Nonostante, questo le tempistiche dovute al processo di controllo che anticipa la pubblicazione hanno fatto sì che i primi documenti siano stati effettivamente resi noti solo a partire dal 2016. Secondo questa disciplina l'EMA, su richiesta diretta, pubblica i dati clinici che vengono presentati dalle società farmaceutiche per sostenere la loro domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e che vengono valutati dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP). I dati clinici includono normalmente: la situazione clinica complessiva, che fornisce un'analisi critica dei dati clinici nel pacchetto di presentazione, comprese le conclusioni e le implicazioni dei dati analizzati; il sommario clinico, che fornisce una sintesi fattuale dettagliata di tutte le informazioni cliniche presentate; lo studio riportante i singoli studi clinici; tre appendici ai rapporti degli studi clinici, in particolare il protocollo di studio, il modulo di esempio riportato per registrare le informazioni su un singolo paziente e la documentazione dei metodi statistici utilizzati per analizzare i dati.

Gli scopi che l'EMA intende perseguire grazie a questa nuova policy sono quelli di evitare la duplicazione delle sperimentazioni cliniche, promuovere l'innovazione e incoraggiare lo sviluppo di nuovi farmaci, costruire la fiducia del pubblico nei processi scientifici e decisionali dell'EMA e fornire elementi ai ricercatori per rivalutare i dati clinici. Per accedere ai dati e alle informazioni che si intende richiedere gli utenti interessati devono consultare il sito web dei dati clinici dell'EMA⁵⁷ e accedere creando un account EMA, secondo due opzioni: un solo accesso con visualizzazione di un abstract sullo schermo del proprio computer, oppure una

⁵⁵ Rita Banzj, Vittorio Bertele', Jacques Demotes-Mainard, Silvio Garattini, Christian Gluud, Christine Kubiak, Christian Ohmann, *Fostering EMA's transparency policy*, in *The Lancet*, Vol. 25, Issue 8, p681-684, Published October, 2014.

⁵⁶ EMA/240810/2013 European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use, POLICY/0070, October 2, 2014.

⁵⁷ www.clinicaldata.ema.europa.eu.

registrazione più completa, fornendo numerosi dati personali precisi, utili, perciò, anche all'identificazione di chi muove la richiesta⁵⁸, che consente un accesso completo per il download e la stampa.

Si è già detto che non tutti i dati in possesso all'EMA possono essere resi noti. Alcune eccezioni sono già state esposte: non possono essere resi noti i dati clinici presentati all'EMA come parte di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio prima del 1 gennaio 2015 e quelli parte di nuove domande di estensione presentate prima del 1 luglio 2015. Le altre eccezioni riguardano: i dati clinici sui prodotti autorizzati centralmente ma che non sono detenuti dall'EMA, come ad esempio gli studi clinici su un prodotto autorizzato dall'EMA condotti però da investigatori indipendenti, e i dati clinici presentati all'Agenzia per prodotti però non autorizzati centralmente, ad esempio nell'ambito di una procedura decentralizzata⁵⁹. Ancora, non possono essere resi noti i dati di farmacovigilanza basati sui rapporti di sicurezza del farmaco nei singoli casi e tutte le informazioni contenute in una domanda di autorizzazione che non rientrano nella definizione di "dati clinici"⁶⁰, come le informazioni di carattere commerciale o economico.

Prima di procedere con la pubblicazione, l'EMA segue alcune fasi di elaborazione delle informazioni. Innanzitutto, si devono rendere anonimi i dati, al fine di impedire l'identificazione dei pazienti e dei professionisti che hanno preso parte allo studio. Al riguardo si fa riferimento alla normativa europea sulla protezione dei dati personali⁶¹. A questo scopo è stato istituito il gruppo di anonimizzazione tecnica (TAG), ovvero un gruppo di esperti in anonimizzazione dei dati che comprende membri del mondo accademico, dell'industria, dei pazienti e degli operatori sanitari. L'EMA pubblica il rapporto di anonimato, che descrive i metodi di anonimizzazione utilizzati e il loro impatto sull'utilità dei dati. Inoltre, le aziende interessate dalla richiesta possono eventualmente modificare i documenti omettendo, previa giustificazione, qualsiasi informazione commercialmente confidenziale (CCI). L'Agenzia Europea per i Medicinali afferma di non ritenere, in generale, che i dati clinici possano essere considerati CCI, ma in circostanze limitate le relazioni di studio che contengono CCI possono essere ridotte. Si è già detto al riguardo come spesso queste correzioni esulino dall'effettivo ambito di "informazioni commercialmente confidenziali". Non è l'EMA stessa a produrre il documento da pubblicare, al contrario il suo compito è quello di esaminare la proposta di redazione della

⁵⁸ Critica alla modalità di registrazione in R. BANZI, V. BERTELE', S. GARATTINI, *Accesso ai dati degli studi clinici: la ventilata trasparenza dell'EMA si rivela opaca*, in *Ricerca&Pratica* (Istituto Mario Negri), 2014; 30(6); p266-267.

⁵⁹ Sulle procedure di autorizzazione si veda il paragrafo 3 del presente scritto.

⁶⁰ Punto 3 del documento sulla Policy: Definitions. Clinical data shall mean the clinical reports and IPD. Clinical reports: Clinical reports shall mean the clinical overviews (generally submitted in module 2.5) and clinical summaries (generally submitted in module 2.7) and the clinical study reports (generally submitted in module 5, "CSR"), together with appendices to the CSRs no. 16.1.1 (protocol and protocol amendments), 16.1.2 (sample case report form) and 16.1.9 (documentation of statistical methods).

⁶¹ Materia disciplinata dal Regolamento 679/2016, denominato GDPR- General Data Protection Regulation, entrato in vigore il 24 maggio 2017 abrogando la precedente Direttiva 95/46/CE, applicato a partire dal 25 maggio 2018. In particolare: sulla liceità del trattamento si veda art. 6; sul trattamento di dati particolari, quali i dati sulla salute, si veda art. 9.

società e fornire raccomandazioni. La società invia quindi i documenti rivisti in linea con le raccomandazioni dell'EMA e l'Agenzia pubblica la versione finale. Il limite temporale entro cui l'EMA risponde alle richieste riguardanti le autorizzazioni alla commercializzazione, le estensioni della linea o delle domande di indicazione è di sessanta giorni.

Rispetto alle sperimentazioni cliniche per medicinali per uso umano il Regolamento europeo n. 536/2014⁶², oltre a fissare principi, linee guida e criteri in merito agli studi clinici, fornisce alcuni elementi ulteriori per quanto riguarda la conoscibilità dei dati raccolti. Innanzitutto, afferma che: «Per semplificare e facilitare il flusso di informazioni tra i promotori e gli Stati membri e tra gli Stati membri stessi, l'Agenzia Europea per i Medicinali, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, dovrebbe istituire e gestire una banca dati UE accessibile mediante un portale UE⁶³». Prosegue affermando che: «Al fine di garantire un livello sufficiente di trasparenza nelle sperimentazioni cliniche, la banca dati UE dovrebbe contenere tutte le informazioni pertinenti relative alla sperimentazione clinica presentate attraverso il portale UE. La banca dati dovrebbe essere accessibile al pubblico e i dati dovrebbero essere presentati in un formato di agevole consultazione che preveda l'interconnessione dei dati e dei documenti tra loro correlati mediante il numero UE della sperimentazione clinica e collegamenti ipertestuali che colleghino, ad esempio, la sintesi, la sintesi per i non addetti ai lavori, il protocollo e il rapporto sullo studio clinico di una sperimentazione clinica, rimandando altresì ai dati di altre sperimentazioni cliniche in cui sia stato utilizzato lo stesso medicinale sperimentale. Tutte le sperimentazioni cliniche dovrebbero essere registrate nella banca dati UE prima del relativo avvio. (...) Le informazioni della banca dati UE dovrebbero essere pubbliche, a meno che non sussistano ragioni specifiche per non pubblicare determinate informazioni, al fine di tutelare il diritto di ogni persona al rispetto della vita privata e il diritto alla protezione dei dati di carattere personale, sanciti dagli articoli 7 e 8 della Carta⁶⁴». Gli scopi di queste previsioni sono dichiarati. Infatti «le informazioni contenute nella banca dati UE pubblicamente accessibili dovrebbero contribuire a proteggere la salute pubblica e a promuovere la capacità di innovazione della ricerca medica europea, riconoscendo nel contempo i legittimi interessi economici dei promotori.» Per quanto riguarda i limiti fin qui esposti si afferma che: «Ai fini del presente regolamento in generale, i dati inclusi in un rapporto su uno studio clinico non dovrebbero essere considerati informazioni commerciali di carattere riservato se l'autorizzazione all'immissione in commercio è già stata concessa, se la procedura per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è

⁶² Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE.

⁶³ www.europeandataportal.eu, portale tuttora in elaborazione, completato a ottobre 2018.

⁶⁴ Carta Dei Diritti Fondamentali Dell'unione Europea (2000/C 364/01): Articolo 7. *Rispetto della vita privata e della vita familiare*: Ogni individuo ha diritto al rispetto della propria vita privata e familiare, del proprio domicilio e delle sue comunicazioni. Articolo 8. *Protezione dei dati di carattere personale* 1. Ogni individuo ha diritto alla protezione dei dati di carattere personale che lo riguardano. 2. Tali dati devono essere trattati secondo il principio di lealtà, per finalità determinate e in base al consenso della persona interessata o a un altro fondamento legittimo previsto dalla legge. Ogni individuo ha il diritto di accedere ai dati raccolti che lo riguardano e di ottenerne la rettifica. 3. Il rispetto di tali regole è soggetto al controllo di un'autorità indipendente.

già conclusa oppure se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritirata. Inoltre, non dovrebbero essere in generale considerati di carattere riservato le principali caratteristiche di una sperimentazione clinica, la conclusione sulla parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, la decisione riguardante l'autorizzazione a una sperimentazione clinica, la modifica sostanziale di quest'ultima e i relativi risultati, ivi incluse le ragioni dell'interruzione temporanea e della conclusione anticipata».

L'EMA, sul suo sito web istituzionale⁶⁵, riconosce una base legale nel Regolamento per quanto riguarda il rilascio dei risultati emersi dagli studi clinici condotti all'interno dell'Unione Europea, e riporta una tabella di comparazione fra gli ambiti e gli effetti di applicazione della policy interna sulla pubblicazione dei dati e la disciplina del Regolamento.

	Clinical data publication policy	Clinical Trial Regulation
Medicinal products covered	Centrally authorised products only	Investigational medicinal products regardless of whether they have a marketing authorisation
Clinical studies covered	Clinical studies submitted to the Agency in the context of a MAA, Art 58 procedure, line extension or new indication, regardless of where the study was conducted	Clinical trials conducted in the EU and paediatric trials conducted outside the EU that are part of paediatric investigation plans
Documents published	Clinical data (clinical overview, clinical summaries and clinical study reports) and the anonymisation report	All clinical trial-related information generated during the life cycle of a clinical trial (e.g. protocol, assessment and decision on trial conduct, summary of trial results including a lay summary, study reports, inspections, etc.)
Publication channel	EMA clinical data publication website	Future EU portal and database
Date it applies	1 January 2015 (MAA or Art 58 procedure) or 1 July 2015 (line extension or new indication)	Expected October 2018
Publication from	October 2016	Expected in 2019

Si vede come i dati compresi nelle due disposizioni non sempre coincidono. Ciò che interessa, per quanto riguarda l'EMA, spesso non sono solamente le analisi ricavate dagli studi e i risultati delle sperimentazioni, bensì i processi decisionali, le valutazioni compiute, gli elementi che sono risultati determinanti al fine di concedere o meno l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Informazioni per cui non si può ancora parlare di trasparenza piena. Le opinioni e i casi riportati finora, infatti, sottolineano come siano i meccanismi complessi di autorizzazione e la stretta collaborazione fra l'Agenzia e le industrie farmaceutiche

⁶⁵ <http://www.ema.europa.eu>.

ad evidenziare criticità maggiori. Un esempio al riguardo lo ricorda proprio Silvio Garattini⁶⁶: i criteri per valutare i farmaci sono qualità, efficacia e sicurezza, ma era stato suggerito in precedenza di includere anche il “valore terapeutico aggiunto”, al fine di richiedere confronti con i migliori trattamenti disponibili per la stessa indicazione. Ecco perché l’approvazione può essere accordata anche senza studi di efficacia comparativa, ovvero con studi di superiorità rispetto al placebo e non con studi di non inferiorità rispetto a comparatori attivi⁶⁷. Questo criterio ulteriore renderebbe la valutazione più precisa e corretta da un punto di vista terapeutico. Anche per quanto riguarda le prove cliniche a sostegno delle richieste di autorizzazione all’immissione in commercio, si è visto che possono spesso basarsi su misure di out-come surrogati, e non sull’end-point dello studio ufficiale protocollato. Riprendendo le domande poste in precedenza rimane legittimo chiedersi se le scelte operate dall’EMA siano sempre le più appropriate, basate sulla completezza dei dati a disposizione.

9. Conclusioni

Allineando tutti gli elementi fin qui esposti un’immagine risulta evidente: se, in linea di principio, gli scopi e le modalità di azione dell’EMA sembrano coerenti ai compiti che vengono richiesti all’Agenzia, è altrettanto legittimo chiedersi se, nella pratica, l’EMA stia veramente seguendo la direzione più giusta verso cui operare. Alle critiche mosse in questi anni, qui raccolte e sintetizzate, si è cercato di trovare una soluzione, con interventi che però non hanno portato al miglioramento auspicato. Del resto, una delle problematiche alla radice è che il CHMP concentra su di sé innumerevoli funzioni, spesso antagoniste una con l’altra. Ad esempio, applicando anche tariffe onorarie sostanziali, fornisce consulenza scientifica alle figure incaricate dalle aziende farmaceutiche di stilare gli studi che verranno poi giudicati dal comitato stesso. Ulteriore contraddizione riguarda i ricorsi contro le decisioni del CHMP, che sono valutati nuovamente dallo stesso comitato, mentre sarebbe auspicabile la creazione di una commissione terza, effettivamente estranea ed indipendente.

Ulteriori prove, queste descritte, che dimostrano come nell’azione dell’Agenzia Europea per i Medicinali rimangono delle ambiguità in termini di trasparenza e correttezza. Per quanto riguarda l’organizzazione interna, la suddivisione dei compiti nei vari comitati e le procedure non resta che auspicare una progressiva correzione delle problematiche esposte, seguendo, magari con più determinazione, la linea imboccata negli ultimi anni. Con riferimento al metodo di finanziamento dell’EMA sembra utopico pensare che possa fare a meno del contributo dell’industria farmaceutica, richiedendo, in tal caso, un onere probabilmente

⁶⁶ S. GARATTINI, *The European Medicines Agency is still too close to industry*, in *British Medical Journal*, 2016;353:i2412

⁶⁷ Al riguardo si veda il Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica, elaborato da S. GARATTINI, *L’uso improprio del placebo*, 29 ottobre 2010.

insostenibile alle stesse istituzioni europee e agli Stati membri. Al tempo stesso, però, intervenire sull'accessibilità ai documenti, sulla trasparenza delle decisioni e sulla possibilità di conoscere i processi valutativi e decisionali probabilmente scongiurerebbe maggiormente la possibilità di incorrere in conflitti di interessi, e quindi più correttezza nell'operato dell'EMA, soprattutto nelle assegnazione delle autorizzazioni, facendo in modo che possano prescindere a tutti gli effetti dalla somma di denaro che l'industria richiedente sta versando all'Agenzia. Il tutto con una finalità di fondo: riportare al centro degli scopi dell'EMA la tutela della salute dei cittadini europei, l'interesse dei pazienti e i valori che l'Unione Europea professa, attraverso la Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea, e abbraccia, tramite la CEDU, ma che forse, fra burocrazia ed interessi economici, si rischiano di dimenticare.