

## La sicurezza dei farmaci in Italia, tra vincoli sopranazionali e riparto interno di competenze

*Giulia Massari*

*L'articolo trae spunto da un episodio riportato dai media nazionali nell'autunno 2014, quando l'Agenzia Italiana del Farmaco, a fronte di segnalazioni di morti sospette verificatesi in concomitanza temporale con la somministrazione di un vaccino antinfluenzale, diramava il divieto di utilizzo di due lotti del medesimo. Con l'obiettivo di analizzare la reazione delle Regioni al comunicato dell'Agenzia, il contributo indaga prioritariamente l'organizzazione complessiva del sistema di farmacovigilanza, muovendo dalla dimensione internazionale per giungere a quella europea e, infine, alla struttura italiana, influenzata in larga misura dai livelli superiori di regolazione. Una volta delineata la fitta rete di vincoli cui lo Stato è sottoposto, il saggio si sofferma sulle relazioni "discendenti", tra lo Stato e le Regioni, e mira a chiarire se a queste ultime sia riservato un margine di autonomia nelle scelte attinenti alla farmacovigilanza o se il loro ruolo sia esclusivamente ancillare e di supporto alle decisioni di matrice statale.*

### 1. Il caso

“Vaccino antinfluenza, tre morti sospette: AIFA blocca due lotti di Flud”, “Nuove morti sospette, possibili altre sospensioni”, “Serie di morti dopo il vaccino. È panico, le Regioni nel caos”, “Blocco vaccini: Agenzia europea del farmaco scagiona Flud”, “Vaccini, negativi tutti i test sul Flud”<sup>1</sup>. Bastano pochi titoli di giornale per riassumere efficacemente le vicende di cui si è reso involontario protagonista, al termine dell'autunno scorso, il vaccino antinfluenzale Flud, prodotto dall'azienda farmaceutica

---

(1) I titoli sono tratti, rispettivamente, da: *Il Messaggero.it*, 27 novembre 2014; *Il Sole 24 Ore*, 29 novembre 2014; *Il Giornale.it*, 29 novembre 2014; *La Repubblica.it*, 3 dicembre 2014; *La Stampa*, 23 dicembre 2014.

Novartis. La psicosi collettiva è deflagrata dopo il comunicato stampa dell'Agencia Italiana del Farmaco (d'ora in avanti, AIFA o Agenzia) del 27 novembre 2014, con il quale essa rendeva noto che, «in concomitanza temporale con la somministrazione di dosi provenienti dai due lotti 142701 e 143301 del vaccino antinfluenzale Fluad», si erano verificati «quattro eventi avversi gravi o fatali». In ragione delle segnalazioni pervenute, l'AIFA disponeva appunto, a scopo cautelativo, il divieto di utilizzo dei lotti indicati, inoltrando il relativo provvedimento alle Regioni, tramite posta elettronica certificata<sup>2</sup>. Nella giornata del 28 novembre 2014 venivano inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza altre otto segnalazioni di decessi di persone vaccinate nei giorni precedenti con dosi di Fluad, dosi appartenenti anche a lotti diversi da quelli già dichiarati interdetti. Anziché estendere *tout court* il divieto di utilizzo a tali differenti lotti, l'Agenzia riteneva opportuno procedere a una preventiva verifica caso per caso delle segnalazioni, ferma la contestuale valutazione del nesso di causalità tra somministrazioni di vaccino e decessi.

Frattanto, conformemente a quanto statuito dall'AIFA, tutte le Regioni ritiravano dal commercio i due lotti sospetti. Alcune, però, andavano oltre: il Lazio, per esempio, che deliberava il divieto di utilizzo di *tutti* i lotti di vaccino a marchio Fluad<sup>3</sup>, e la Liguria, ove l'Assessore alla Salute proclamava addirittura la momentanea sospensione dell'intera campagna vaccinale antinfluenzale, sospensione durata per vero lo spazio di un pomeriggio<sup>4</sup>.

A distanza di pochi giorni, il 3 dicembre 2014, interveniva sulla questione anche il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), riunito presso l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), rilevando come non vi fosse alcuna evidenza che le morti registrate in Italia de-

---

(2) Come la stessa AIFA ha avuto modo di precisare con successivo comunicato stampa (n. 405 del 29 novembre 2014), per mettere a tacere le polemiche sollevate da alcune Regioni in ordine alla tempestività dell'informazione.

(3) Nota prot. n. 664796/GR/11/02 del 28 novembre 2014 a firma del Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, avente ad oggetto "Ritiro cautelativo vaccino antinfluenzale FLUAD".

(4) Lo ha dichiarato lo stesso Assessore alla Salute della Liguria, Claudio Montaldo, ai microfoni di Telenord Liguria, il 28 novembre 2014.

rivassero dall'assunzione di Fluad. Il rientro dell'allarme sanitario, tuttavia, va ascritto unicamente all'esito favorevole delle analisi effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità, attestanti la conformità ai parametri attesi e la conseguente sicurezza del vaccino: gli eventi fatali, seppur in concomitanza temporale con la somministrazione di questo, ne erano del tutto indipendenti sul piano causale. Dopo la comunicazione delle risultanze dei test, datata 23 dicembre 2014, l'AIFA rimuoveva così il divieto di utilizzo dei due lotti in precedenza bloccati.

Consideratone anche l'epilogo, la vicenda del ritiro dal commercio di dosi di vaccino antinfluenzale non assume, in sé, rilievo peculiare<sup>5</sup>, ma offre il destro per svolgere qualche riflessione su un insieme di attività tanto raffinate quanto articolate, le attività di vaccinosorveglianza e, più in generale, di farmacovigilanza. Il sistema di farmacovigilanza è il prototipo del sistema di *governance* multilivello, ove cioè diversi operatori, nazionali e sovranazionali, si trovano a interagire e a confrontarsi, in un viluppo inestricabile di competenze. Il rischio, in un meccanismo siffatto, è che la medesima competenza sia contesa tra più soggetti o che, viceversa, sia da tutti trascurata: di qui la condivisa necessità di fissare un riparto quanto mai puntuale e in linea di principio inderogabile. Quali sono, dunque, attualmente, i compiti dell'AIFA in materia? E quali i margini di autonomia delle Regioni? In particolare, è ammesso che gli organi regionali trascendano le prescrizioni dell'Agenzia, come è successo nel "caso Fluad"? Come si inquadrano, poi, gli attori italiani nel panorama europeo e internazionale? Le considerazioni che seguiranno ambiscono, quanto meno, a dissipare le nebbie più fitte.

## ***2. Il contesto globale***

Prendendo a prestito le parole dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la farmacovigilanza è intesa come «la scienza e l'insieme di attività connesse al rilevamento, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione delle reazioni avverse o di ogni altra complicazione derivan-

---

(5) Peraltro, i vaccini antinfluenzali dell'azienda farmaceutica Novartis erano stati oggetto di analogo provvedimento di divieto di utilizzo già nell'ottobre 2012, a causa di un'anomalia segnalata dalla ditta produttrice medesima.

te dall'assunzione di medicinali»<sup>6</sup>. Le attività in questione si collocano in un momento successivo rispetto alla commercializzazione del farmaco, quando cioè quest'ultimo è ormai accessibile al grande pubblico: i severi *trial* clinici che precedono il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del dispositivo, infatti, non sono comunque in grado di garantirne la totale sicurezza, poiché, prima del provvedimento autorizzativo, esso viene sperimentato su un campione circoscritto di pazienti, per brevi periodi di tempo e dietro stretto controllo medico<sup>7</sup>. È ben possibile, quindi, che effetti collaterali o reazioni avverse si verificino soltanto dopo l'apertura al mercato, ove gli utilizzatori sono più numerosi, più eterogenei e senz'altro meno seguiti<sup>8</sup>.

Affinché i regolatori nazionali e internazionali sviluppassero sul punto una concreta sensibilità, tuttavia, è stato necessario attendere una catastrofe di proporzioni colossali, il cosiddetto "disastro del Talidomide"<sup>9</sup>. Prodotto in Germania a partire dal 1957 e distribuito in Paesi anche extraeuropei, il Talidomide era prescritto alle donne in gravidanza come antiemetico e il suo assorbimento da parte del feto provocò la nascita di migliaia di bambini focomelici e micromelici, ovvero con arti solo in parte sviluppati. Prima che il farmaco fosse ritirato dal commercio tra-

---

(6) Libera traduzione dall'inglese dal sito della *World Health Organization* ([www.who.int](http://www.who.int)), ma la definizione è risalente.

(7) Lo spiegano A.S. DELL'ERBA e G. PEPE, *Farmacovigilanza: indagine conoscitiva sul livello di informazione dei sanitari*, in *Riv. It. Medicina Legale*, 1999, p. 1163. In precedenza, addirittura, la sperimentazione clinica si effettuava unicamente sugli animali, ragion per cui la dottrina aveva ad affermare che «il momento iniziale dell'attività di farmacovigilanza coincide con quello della prima somministrazione di una nuova sostanza al paziente uomo»: così V. FROSINI, *Aspetti giuridici della informazione farmacologica e della farmacovigilanza*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 1987, p. 745.

(8) Come fanno notare anche i rappresentanti della celebre agenzia statunitense *Food and Drug Administration*, «... *the immense biological subtlety of human pharmaceuticals often cannot practically or adequately be detected in formal clinical studies*»: M.A. FRIEDMAN, J. WOODCOCK, M.M. LUMPKIN, J.E. SHUREN, A.E. HASS, L.J. THOMPSON, *Reply to P. Lurie and L.D. Sasich, Safety of FDA-Approved Drugs*, in *The Journal of American Medical Association*, 1999, 282 (24), pp. 2297-2298.

(9) Così qualificato da R.H.B. MEYBOOM, A.C.G. HEGBERTS, F.W.J. GRIBNAU, Y.A. HEKSTER, *Pharmacovigilance in Perspective*, in *Drug Safety*, 1999, p. 439 e dalla maggior parte della dottrina internazionale. Secondo L. BENCI, *La prescrizione e la somministrazione di farmaci. Responsabilità giuridica e deontologica*, ed. digitale, 2014, pp. 11-12, «da un punto di vista storico» l'origine della farmacovigilanza va ricondotta proprio alla vicenda del Talidomide.

scorsero quattro anni, cinque in Italia, evidentemente a cagione della mancanza di un efficace apparato di monitoraggio, confronto e valutazione del nesso di causalità con le malformazioni dei neonati, che pure si riscontravano nella quasi totalità dei casi di trattamento della madre con Talidomide<sup>10</sup>.

Lo sgomento, appunto, indusse gli Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ad inserire il problema nella lista delle priorità e ad affrontarlo apertamente in occasione delle *World Health Assemblies*, a cominciare dall'incontro del 1962<sup>11</sup>. Nel 1965, l'Assemblea, «*convinced of the urgent need for the international collection and distribution of information on adverse drug reactions*», invitò gli Stati ad attivare il prima possibile reti nazionali di monitoraggio, che potessero convergere in un sistema internazionale sotto l'egida dell'Oms, sulla falsariga della *post-marketing surveillance* già operante negli Stati Uniti attraverso la *Food and Drug Administration*<sup>12</sup>. Il progetto pilota per la realizzazione del livello internazionale prese avvio in Virginia nel febbraio 1968, a seguito della risoluzione WHA 20.51 del 1967, proprio grazie al supporto organizzativo e finanziario del Governo statunitense. Alla fase sperimentale, durata due anni, parteciparono dieci Paesi, tutti già dotati di centri di monitoraggio interni e di sistemi embrionali di farmacovigilanza<sup>13</sup>, la cui omogeneizzazione rappresentava il vero traguardo dello sforzo collettivo: bisognava imparare a parlare un linguaggio comune, prima di ambire a scambiare, catalogare e comparare informazioni.

I buoni risultati ottenuti nel biennio convinsero l'Oms a potenziare il progetto, trasferendo il polo operativo nel proprio quartiere generale di Ginevra (1970), e invogliarono un numero sempre crescente di Stati ad

---

(10) In disparte, naturalmente, ogni commento sulla fase di sperimentazione *pre-marketing*.

(11) A cominciare, dunque, dalla XV *World Health Assembly*, con la risoluzione WHA 15.41.

(12) In *Official Records of the World Health Organization*, No. 143, 1965, WHA 18.42.

(13) Tra i quali, ad esempio, il Regno Unito, che già nel 1964 aveva predisposto il sistema della "*Yellow Card*", a disposizione dei medici per segnalare ad apposita Commissione i casi di sospette reazioni avverse conseguenti all'assunzione di medicinali da parte dei pazienti: cfr. S. DAVIS, B. KING, J.M. RAINE, *Spontaneous Reporting – UK*, in R.D. MANN, E. ANDREWS (eds.), *Pharmacovigilance*, Chichester, Wiley, 2007, p. 199 ss.

aderirvi<sup>14</sup>. Nel 1978, a tre anni dall'ingresso dell'Italia nel *network*, intervennero nuove, importanti metamorfosi: con l'ulteriore spostamento della sede a Uppsala, la promozione e il finanziamento del programma passarono nelle mani del Governo svedese, ferma la stretta collaborazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, e il *WHO Research Center for International Monitoring for Adverse Reactions to Drugs* si riconvertì nel *Who Collaborating Center for International Drug Monitoring*, conosciuto come *Uppsala Monitoring Center* (UMC), tuttora snodo universale della farmacovigilanza.

Attualmente, compete al Centro di Uppsala la gestione di *VigiBase*<sup>®</sup>, la vastissima banca dati formatasi nel corso di quasi mezzo secolo, in costante implementazione attraverso le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e a vaccini, accertate o presunte, che gli Stati partecipanti – divenuti ormai centoventi<sup>15</sup> – trasmettono a cadenze regolari<sup>16</sup>. A sua volta, l'UMC si avvale del supporto del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), organizzazione non-profit creata nel 1949 per la diffusione di una corretta informazione scientifica in campo biomedico e attiva sin dalla fine degli anni Settanta sul versante della farmacovigilanza, con un'attenzione particolare all'armonizzazione interstatuale delle procedure di *reporting*<sup>17</sup>. Si deve ad un gruppo di lavoro istituito nel 2005 dal CIOMS insieme all'Organizzazione Mondiale della Sanità, ad esempio, l'approfondimento dello studio della vaccinosorveglianza, con la predisposizione di definizioni standard in ambito di reazioni avverse all'immunizzazione: «nello stabilire questo gruppo di lavoro congiunto – recita, infatti, la relazione conclusiva – sia l'Organizza-

---

(14) Per una panoramica esaustiva sulla formazione e l'evoluzione del programma di monitoraggio promosso dall'OMS si veda J. VENULET, M. HELLING-BORDA, *WHO's International Drug Monitoring – The Formative Years, 1968-1975*, in *Drug Safety*, 2010, 33 (7), p. 1 ss.

(15) Oltre ai ventinove Paesi "affiliati", impegnati a uniformare i propri meccanismi di *reporting* ai parametri richiesti, in vista dell'acquisizione dello *status* di membri a tutti gli effetti. I numeri, riferiti a dicembre 2014, sono tratti dal sito [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org).

(16) Il funzionamento della banca dati è descritto sinteticamente da M. LINDQUIST, *VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts*, in *Drug Information Journal*, vol. 42, 2008, p. 409 ss.

(17) S. RODEN, T. GIBBS, *CIOMS Working Groups and their Contribution to Pharmacovigilance*, in R.D. MANN, E. ANDREWS (eds.), *Pharmacovigilance*, cit., p. 287 ss.

zione Mondiale della Sanità sia il CIOMS hanno riconosciuto la specialità dei vaccini rispetto agli altri medicinali e hanno fornito risposte alle specifiche esigenze di monitoraggio e valutazione della loro sicurezza»<sup>18</sup>.

### 3. La normativa nazionale: resoconto di un moto perpetuo

#### 3.1. I primi passi

Tutti i principi, le linee guida e le buone pratiche in materia di farmacovigilanza e vaccinosorveglianza elaborati a livello internazionale dagli enti citati ma anche da innumerevoli altri organismi, cui in questa sede non è possibile neppure accennare<sup>19</sup>, hanno come destinatari principali, naturalmente, gli Stati. Senza un coinvolgimento diretto degli Stati nel monitoraggio degli eventi sfavorevoli susseguenti all'assunzione di farmaci o alla somministrazione di vaccini, senza serie politiche nazionali tese a semplificare le procedure di segnalazione e a promuoverne l'utilizzo, regole e raccomandazioni si tradurrebbero in meri esercizi di stile. D'altronde, nel quadro della tutela della salute pubblica che ogni Stato è chiamato a garantire sul proprio territorio, un controllo efficace delle reazioni avverse non può che essere obiettivo primario dei Governi lungimiranti, vista l'incidenza che queste esercitano sulla spesa sanitaria interna: secondo la *European Medicines Agency*, il 5% delle ospedalizzazioni è dovuto ad *Adverse Drug Reactions* (ADRS) e proprio le ADRS si classificano al quinto posto tra le cause di morte della popolazione europea, con circa 197.000 decessi ogni anno<sup>20</sup>.

---

(18) Traduzione libera da CIOMS, WHO (eds.), *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance*, Genève, 2012, p. 28. Qualche pagina prima, la stessa relazione spiega che la società nutre aspettative molto elevate circa la sicurezza dei vaccini, poiché questi hanno costituito uno dei maggiori successi delle politiche pubbliche in materia di sanità, debellando malattie pericolose ed altamente infettive, e si eseguono su individui, spesso su bambini, in principio in buone condizioni di salute (p. 18).

(19) Si menzionano soltanto la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), per l'uniformazione delle procedure di registrazione dei farmaci e di inserimento delle informazioni nelle banche dati, e la *Brighton Collaboration*, per il rafforzamento delle tecniche di vaccinosorveglianza e la predisposizione di un lessico scientifico di riferimento.

(20) EMA, *One-year report on human medicines pharmacovigilance tasks of the European Medicines Agency*, London, 2014, p. 8. Dal canto suo, la *Food and Drug Administration* ha stima-

L'Italia, anche sulla scorta di simili valutazioni, iniziò ad interessarsi agli effetti nocivi dei farmaci, seppure a piccoli e graduali passi, già prima che l'Europa intervenisse dettagliatamente nel campo della farmacovigilanza<sup>21</sup>; tuttavia, al momento dell'adesione al Programma internazionale dell'Organizzazione Mondiale della sanità, avvenuta come si è visto nel 1975, il nostro Paese non disponeva di un sistema strutturato di sorveglianza *post-marketing*, né di una cultura giuridico-scientifica mirata. All'epoca, le uniche prescrizioni davvero inquadrabili nel settore in esame erano contenute in tre circolari del Ministero della sanità, *in primis* nella n. 7 del 16 gennaio 1965, che invitava i medici ospedalieri a segnalare con tempestività al Ministero stesso qualsiasi effetto tossico che si fosse manifestato durante il trattamento con prodotti farmaceutici, soprattutto se di recente introduzione<sup>22</sup>. In assenza di meccanismi sanzionatori per gli inadempienti o, viceversa, di disposizioni incentivanti per i volenterosi, le circolari rimasero di fatto lettera morta.

Quanto agli atti di rango legislativo, la previsione più pregnante era costituita dall'art. 1 della legge 7 agosto 1973, n. 519, che inseriva tra i compiti del riformato Istituto Superiore di Sanità l'«accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo» (lett. *l*)), previsione, peraltro, resa esecutiva solo quattro anni dopo, con il decreto del Ministero della sanità del 28 luglio 1977 e il correttivo del 25 agosto seguente. Il legislatore, in tal caso, era effettivamente animato dallo scrupolo di accertare la sicurezza dei farmaci, ma in una fase ancora antecedente alla loro commercializzazione, concentrandosi tutte le premure sul corretto svolgimento della “sperimentazione” clinica sull'essere uma-

---

to che il costo della gestione delle reazioni avverse da farmaci, negli Stati Uniti, si attesta sui 136 miliardi di dollari all'anno, una cifra più elevata del costo complessivo per l'assistenza cardiovascolare e diabetica, e che un caso su cinque di morte o di lesione grave sia originato da una ADR (dati tratti dal sito istituzionale della FDA, confermati, tra gli altri, da D.F. THOMPSON, R.P. SHARP, *Identification and Reduction of Adverse Drug Reactions*, in *Journal of Healthcare Leadership*, 2, 2010, pp. 43-48).

(21) È ben vero, però, che la regolazione farmaceutica, a livello di Comunità economica europea, ha preso avvio nel 1965, con la decisione di sottoporre i medicinali ad autorizzazione prima della loro immissione sul mercato (direttiva 65/65/CEE).

(22) Ma si vedano altresì le successive circolari n. 123/1966 e n. 98/1969, di analogo tenore.

no: la farmacovigilanza – ormai è chiaro – risponde a istanze ben diverse. Non colse il punto neppure la legge 883/1978, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, poiché, in modo assai vago, si limitava a propugnare «una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi, diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto» (art. 2, n. 7), per poi individuare nel prosieguo i soggetti competenti a fornire al pubblico la suddetta informazione scientifica (cfr. artt. 29-31).

Una seria presa di coscienza da parte del regolatore italiano giunse, invece, negli anni Ottanta, come dimostrò sin dal principio il decreto ministeriale 20 marzo 1980<sup>23</sup>. Il provvedimento, infatti, impose ai titolari di autorizzazione alla produzione e al commercio di specialità medicinali nazionali o estere di trasmettere al Ministero della sanità, per ogni specialità registrata a proprio nome, un rapporto informativo periodico, contenente «la specificazione della natura e della frequenza degli eventuali effetti tossici e secondari, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili con l'impiego del farmaco, di cui i responsabili dell'impresa *fossero* venuti a conoscenza per diretta comunicazione della classe medica o per il tramite degli informatori scientifici o in qualunque altro modo» (art. 2). La norma, rivolta alle aziende farmaceutiche e non più in via diretta ai sanitari, poteva contare, ora sì, su una sanzione di sicuro effetto persuasivo, quale la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio; il suo limite, per contro, era dato dalla circoscritta applicazione temporale, incidendo essa esclusivamente sui medicinali registrati dopo la propria entrata in vigore e conservando valore impositivo solo per i primi cinque anni di registrazione di ciascun prodotto.

In attesa che intervenisse il d.m. 28 luglio 1984 a rimuovere questo vincolo, un altro decreto del Ministero della sanità, datato 23 giugno 1981, esortò i medici alla compilazione delle schede di segnalazione delle reazioni indesiderate connesse all'utilizzo di farmaci, schede che poi, appunto, sarebbero state raccolte dalle imprese titolari di Aic per il succes-

---

(23) Abrogato dal d.P.R. 25 gennaio 1991, n. 93 (v. nota successiva).

sivo inoltre alla Direzione ministeriale (art. 8). Il menzionato testo del 1984, oltre a slegare l'obbligo in capo alle aziende da qualsivoglia demarcazione temporale, aggiunse tra i documenti da trasmettere al Ministero i moduli predisposti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, debitamente compilati dalle aziende medesime.

Chiarito una volta per tutte che la pericolosità dei medicinali non può dirsi esclusa sol che questi abbiano superato con successo la fase sperimentale, cominciava dunque a prendere forma un congegno stabile di monitoraggio, anche successivo al loro ingresso sul mercato. Con il d.l. 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 531/1987, proprio il termine "farmacovigilanza" fece la sua comparsa nella legislazione italiana: l'art. 9, comma 1, teneva infatti a precisare che i medicinali sarebbero stati «sottoposti a farmacovigilanza secondo le disposizioni del presente articolo»<sup>24</sup>. In base ad esso, fermo quanto già previsto per le ditte farmaceutiche, anche le Unità sanitarie locali furono gravate dell'invio al Ministero di una relazione semestrale circa gli «effetti tossici e secondari» osservabili durante il trattamento con farmaci, effetti che, a loro turno, *tutti* i medici curanti erano tenuti a comunicare alle Usl territorialmente competenti, entro dieci giorni o, nei casi mortali o di particolare gravità, entro ventiquattro ore dalla conoscenza degli stessi. Per la prima volta, inoltre – e il punto è fondamentale –, piena dignità venne conferita alle segnalazioni di reazioni avverse effettuate senza intermediazioni dai cittadini, parimenti raccolte dalle Usl del territorio. Sorse, così, in Italia prima che in molti altri Paesi europei, la prassi della segnalazione spontanea, che tanta parte ha avuto e continua ad avere nell'evoluzione e nel potenziamento delle attività di verifica dei medicinali in commercio.

L'intera mole di schede e di rapporti redatti dalle aziende titolari di Aic, dalle Unità sanitarie locali (attraverso i medici curanti) e dai cittadini, quindi, confluiva presso la Direzione generale del servizio farmaceutico, una delle sette Direzioni generali in cui si articolava il Ministero della sanità, che provvedeva a notificarla all'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'inserimento nella banca dati internazionale. L'incremento con-

---

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

tinuo delle informazioni in arrivo e la loro crescente complessità sotto il profilo tecnico-scientifico, peraltro, imposero la creazione di un organismo consultivo altamente qualificato, tenuto a rendere, «a richiesta del Ministro della Sanità, parere su tutte le questioni relative alla farmaceutica» e, in particolare, preposto alla valutazione della «rispondenza delle specialità medicinali ai requisiti richiesti dalle disposizioni di legge e dalle direttive emanate dalla Comunità europea»: era la Commissione Unica del Farmaco (CUF), che mosse i primi passi nel 1993, grazie al d.lgs. n. 266.

### 3.2. *Le sollecitazioni del regolatore europeo*

Il 1993 segnò una tappa ancora più decisiva per lo sviluppo della farmacovigilanza, italiana e non solo. Se fino a quel momento, infatti, l'allora Comunità economica europea si era concentrata, quanto ai farmaci per uso umano, sulle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio<sup>25</sup> – pur rilevanti, di riflesso, anche per la fase *post-marketing* – fu soltanto a partire dal 1993, con la direttiva n. 39 del 14 giugno e il regolamento n. 2309 del 22 luglio, che essa intervenne specificamente sulla fase successiva all'ottenimento dell'Aic. Anche sotto il profilo della farmacovigilanza, dunque, l'Italia, al pari degli altri Stati membri, ebbe a confrontarsi con un ulteriore livello di regolazione, più cogente e pervasiva rispetto a quella promanante dal diritto internazionale. Nella fattispecie, la direttiva n. 93/39/CEE, introducendo gli artt. 29-*bis* - 29-*decies* nella direttiva n. 75/319, stabilì, senza margini di equivoco, che «gli Stati membri *istituissero* un sistema di farmacovigilanza allo scopo di raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali per l'uomo» (art. 29-*bis*); rese obbligatoria, per ciascuna società farmaceutica responsabile dell'immissione in commercio, l'individuazione di una persona addetta alla farmacovigilanza, che assicurasse la continuità del flusso informativo tra impresa e consumatori e redigesse un rap-

---

(25) Con la già menzionata direttiva n. 65/65/CE (v. nota 20) e con le direttive nn. 66/454, 75/318, 75/319, 83/570, 87/21, 89/341. Per una ricostruzione della normativa europea inerente all'obbligo della previa autorizzazione da parte delle competenti autorità nazionali al fine di immettere in commercio le specialità medicinali», si veda M. GNES, *Farmaci*, in M.P. CHITTI, G. GRECO (dir.), *Trattato di diritto amministrativo europeo*, Parte speciale, Tomo II, Milano, Giuffrè, 2007, p. 1075 ss., spec. pp. 1077-1082.

porto dettagliato sui presunti effetti collaterali registrati, da inviare alle autorità competenti (art. 29-*quinquies*); onerò gli Stati, poi, dell'immediata comunicazione di «tutti i casi di presunti gravi effetti collaterali negativi» all'«Agenzia europea di valutazione dei medicinali» (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*), organismo neo-istituito dal pressoché contestuale regolamento n. 2309/93/CEE.

Tra i molteplici compiti attribuiti dal regolamento, l'Agenzia, insediata a Londra e abbreviata in principio EMEA<sup>26</sup>, fu incaricata del «coordinamento della sorveglianza, nelle effettive condizioni d'uso, dei medicinali autorizzati nella Comunità e [della] consulenza sulle misure necessarie per garantire un uso sicuro ed efficace di tali medicinali», da svolgersi «in particolare valutando e mettendo a disposizione, mediante una banca dati, le informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali in questione» (art. 51, lett. c)). La banca dati, necessariamente informatizzata, sarebbe stata alimentata dalle competenti autorità degli Stati membri (art. 24, comma 2). Con riferimento ai farmaci soggetti alla procedura di autorizzazione centralizzata, procedura dal medesimo regolamento disciplinata<sup>27</sup>, si ribadì, inoltre, la necessità di una «stretta collaborazione» tra l'Agenzia e i sistemi nazionali di farmacovigilanza, che frattanto, in base al gioco di specchi fra i due atti comunitari del '93, come si è visto, avrebbero dovuto essersi perfezionati in ogni Paese dell'Unione. L'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali iniziò ad operare il 26 gennaio 1995, divenendo stella polare del nascente sistema di farmacovigilanza europeo, direttore dell'orchestra composta dai singoli Centri nazionali.

---

(26) Con il regolamento n. 726/2004/CE, che aggiornerà il n. 2309/93, la denominazione dell'Agenzia sarà semplificata e modificata in «Agenzia europea per i medicinali», e dunque EMA.

(27) Una valutazione dei mutamenti apportati dal regolamento n. 2309/1993 alle modalità di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci si ritrova in G. PASTORI, *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Riv. It. Dir. Pubbl. Comunitario*, 1996, p. 329 ss. e in E. JORIO, *Considerazioni e riflessioni sulle norme comunitarie di procedura per la autorizzazione e la sorveglianza e sulla istituzione della Agenzia di valutazione dei medicinali*, in *Rass. Dir. Farm.*, 1, 1994, p. 11 ss. Ripercorrono invece l'evoluzione normativa precedente all'emanazione del regolamento n. 2309/1993, sempre in tema di procedure autorizzatorie, E. JORIO, B. CONVERSO, L.P. JORIO, *L'immissione in commercio delle specialità medicinali in Europa: procedure, limitazioni e proposte*, in *Rass. Dir. Farm.*, 2, 1992, p. 11 ss.

Per parte sua, l'Italia imputò il proprio servizio di farmacovigilanza al Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, costituito dalla legge 6 febbraio 1996, n. 52 in seno al Ministero della sanità, trasferendo a questo anche i compiti prima affidati alla Direzione generale del servizio farmaceutico (e frattanto transitati verso il Dipartimento della prevenzione e dei farmaci). Nell'espletamento delle sue funzioni, era previsto che il Dipartimento si avvallesse «dell'Istituto Superiore di Sanità, della Commissione Unica del Farmaco, del Consiglio Superiore di Sanità, delle Regioni, delle Unità sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, dei medici di medicina generale, delle farmacie, delle associazioni di consumatori, delle aziende produttrici e degli informatori scientifici dei farmaci» (art. 29, legge 52/1996). L'attribuzione ad esso delle attività di farmacovigilanza italiane si rinsaldò con il d.lgs. 18 febbraio 1997, n. 44, che recepiva la direttiva 93/39/CEE: qui, per la prima volta, le Regioni acquisirono visibilità propria, con l'invito a coadiuvare l'ufficio ministeriale, singolarmente o d'intesa fra loro, nell'attuazione della farmacovigilanza, fornendo «elementi di conoscenza e valutazione» ad integrazione dei *report* delle reazioni avverse provenienti dalle Unità sanitarie locali (art. 2). Nell'ambito delle Regioni, cui spettava altresì la diffusione delle informazioni al personale sanitario e la formazione degli operatori nel settore, il sorgere spontaneo di Commissioni di farmacovigilanza, già cominciato nel 1995<sup>28</sup>, ricevette così nuova linfa. Tali Commissioni, gruppi di lavoro votati alla causa, precursori dei Centri regionali di farmacovigilanza, strinsero per di più, senza alcuna coercizione esterna, rapporti di cooperazione informale e diedero vita al cosiddetto Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF). Riallargando la prospettiva al piano europeo, non si può prescindere, ai fini di codesta rassegna, dal citare le direttive n. 2000/38/CE e n. 2001/83/CE, quest'ultima, in special modo, tesa alla sistematizzazione della materia e recante emblematicamente un "Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano". In punto di farmacovigilanza, la direttiva n. 2001/83 reiterava disposizioni anteriori, già esaminate, come l'obbligo per gli Stati membri di dotarsi di un sistema nazionale efficace,

---

(28) Nel 1995 si attivò, ad esempio, la Commissione regionale di farmacovigilanza per la Lombardia.

che includesse medici, altri operatori sanitari e aziende farmaceutiche, o l'obbligo per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di disporre di un responsabile qualificato per la gestione delle pratiche attinenti, e precisava ancora una volta – sul solco di quanto prescritto nel regolamento 2309/1993 – che l'EMEA avrebbe predisposto una «rete informatizzata», contenente tutte le segnalazioni dei presunti gravi effetti collaterali negativi pervenute dagli Stati, in modo da consentire alle autorità nazionali competenti di condividere le informazioni in simultanea. Tale *database* elettronico, battezzato *EudraVigilance* (EV), fu lanciato in via sperimentale nel 2001, lo stesso anno, peraltro, in cui si mise in moto la banca dati italiana, dal più modesto nome di «Rete nazionale di farmacovigilanza» (RNF).

Grazie alla Rete nazionale, Regioni e Province autonome, Aziende sanitarie locali, strutture ospedaliere e case farmaceutiche instaurarono in Italia un dialogo permanente, tra di loro e con il vertice ministeriale, un dialogo che, arricchito, prosegue tuttora. Il cammino, o piuttosto la corsa, del legislatore, che tanto disorienta l'interprete con improvvise accelerazioni, virate e inattese battute di arresto, con ritocchi ripetuti a testi già emendati, non trova certo qui, tuttavia, il suo epilogo.

Ebbene, a seguire, va considerato il d.lgs. 8 aprile 2003, n. 95, il quale, nell'attuare la direttiva n. 2000/38/CE, sopra soltanto menzionata, modificò nuovamente il referente italiano per la farmacovigilanza, che tornò ad essere una Direzione generale del Ministero della sanità, o meglio, della Salute (Direzione generale per la valutazione dei medicinali e per la farmacovigilanza, poi, con il d.P.R. 129/2003, Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici). Su alcuni punti interessa ora soffermarsi: anzitutto, il decreto sancì in via ufficiale la possibilità per le Regioni di avvalersi di appositi Centri regionali per svolgere più adeguatamente i compiti di farmacovigilanza; ordinò, poi, alle strutture sanitarie di nominare ciascuna un proprio responsabile della farmacovigilanza, che fungesse da interlocutore unico verso il basso (medici curanti, altri operatori sanitari, cittadini) e verso l'alto (Ministero); impose – e ciò in questa sede rileva particolarmente – la segnalazione di tutte le reazioni avverse, a prescindere dalla loro gravità, provocate dalla somministrazione di qualunque tipo di vaccino.

La Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici, peraltro, dispense

in fretta i panni di responsabile della farmacovigilanza per l'Italia, perché il d.l. 30 settembre 2003, n. 269, «al fine di garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica», aggregò tutte le funzioni attinenti al settore farmaceutico, ripartite principalmente tra la Direzione generale medesima e la Commissione Unica del Farmaco, in capo ad un soggetto nuovo, vigilato dal Ministero della salute e dal Ministero dell'economia e delle finanze: l'Agenzia Italiana del Farmaco (art. 48)<sup>29</sup>.

Attraendo a sé il governo dell'intero ramo, l'AIFA divenne dunque competente per il controllo della spesa farmaceutica, per la contrattazione dei prezzi dei prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale, per l'autorizzazione decentrata all'immissione in commercio dei farmaci e molto altro<sup>30</sup>, ma – va qui sottolineato – anche per la vigilanza sui medicinali dopo la loro commercializzazione. È interessante notare sin da ora che, ai sensi del d.l. 269/2003 e del decreto del Ministero della salute n. 245 del 20 settembre 2004, un ruolo di primo piano nella nomina dei tre organi di vertice dell'Agenzia fu attribuito alle Regioni: il Direttore generale doveva, e deve, essere nominato sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, mentre due dei quattro membri del Consiglio di amministrazione e uno dei tre componenti del Collegio dei revisori erano, e sono, designati direttamente dalla medesima Conferenza, che partecipa altresì alla designazione del Presidente del C.d.A.

Quella che potrebbe definirsi la prima fase della legislazione in materia di farmacovigilanza si chiuse con l'adozione del d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219, intitolato all'attuazione della direttiva 2001/83/CE<sup>31</sup> e, quindi, all'a-

---

(29) A parere di E. CHITI, *Tendenze e problemi del processo di agencification nell'ordinamento europeo*, in B. MARCHETTI (a cura di), *L'amministrazione comunitaria. Caratteri, accountability e sindacato giurisdizionale*, Padova, Cedam, 2009, p. 32, l'istituzione dell'AIFA «risponde senza dubbio alle esigenze, del sistema comune europeo per i prodotti farmaceutici, di avere un interlocutore nazionale chiaramente identificabile e specializzato», ma il fatto che essa soggiaccia all'indirizzo e alla vigilanza del Ministero della salute, oltre che alla vigilanza del Ministero dell'economia e delle finanze, la espone al rischio di «cattura» da parte dei regolati, che lo stesso sistema europeo, invece, esorta a scongiurare.

(30) Un quadro efficace dei compiti assegnati all'AIFA è offerto da L. CASINI, *L'Agenzia italiana del farmaco: ufficio-agenzia o agenzia-ente pubblico?*, in *Giorn. dir. amm.*, 2, 2004, p. 121 ss.

(31) Attuazione giunta, per vero, con quasi cinque anni di ritardo, come criticamente osserva F. MERUSI, *Limiti alla concorrenza e Stati "recalcitranti": il caso della direttiva "Codice del far-*

dozione di un Codice sui medicinali per uso umano. Il d.lgs. 219/2006, recependo anche gli ultimi interventi europei, ambiva a porsi come «testo unico del medicinale»<sup>32</sup>, contenitore organico delle norme relative alla farmaceutica, rimedio alla giungla di decreti, leggi e regolamenti ammassatisi nel corso degli anni gli uni sugli altri, in un garbuglio – come dalla lettura di queste pagine traspare – di assai difficile dipanamento.

Senza dimenticare il caso concreto da cui la ricognizione è partita, merita segnalare, nel corpo del provvedimento, il Titolo XI, consacrato a “Vigilanza e sanzioni”, ove si affida all’AIFA – ora il tempo presente è d’obbligo, vista la persistente vigenza del decreto – il potere di vietare la vendita e l’utilizzazione del medicinale o di disporre il ritiro dal commercio, anche limitatamente a singoli lotti, qualora, fra l’altro, esso risulti nocivo nelle normali condizioni d’impiego (artt. 142 e 144). In presenza della medesima eventualità, l’AIFA potrebbe addirittura decidere di revocare l’autorizzazione all’immissione in commercio in precedenza rilasciata (con procedura decentrata), il che comporterebbe il ritiro definitivo di quel medicinale dal commercio.

Quanto alle Regioni, oltre a confermare che esse «collaborano con l’AIFA nell’attività di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati» ricavabili dalle segnalazioni di reazioni avverse, il d.lgs. 219/2006 prevede che l’AIFA organizzi riunioni periodiche con i responsabili regionali, «per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza» (art. 129, comma 4).

### 3.3. *Le evoluzioni più recenti*

Nonostante i buoni risultati ottenuti con il potenziamento progressivo dell’EMA e l’istituzione al suo interno, nel 2004, del Comitato per i medi-

---

*maco*” non recepita dall’ordinamento italiano e del disegno di legge sugli emoderivati, in *Riv. It. Dir. Pubbl. Comunitario*, 2004, p. 1187 ss.

Va precisato che il d.lgs. 219/2006 provvede altresì all’attuazione della direttiva 2003/94/CE, che stabiliva i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano.

(32) Così P. MINGHETTI, *La nuova normativa del farmaco*, Milano, Tecniche Nuove, 2006, p. VII (Prefazione).

cinali per uso umano (CHMP), incaricato di formulare i pareri dell'Agenzia su qualsiasi questione riguardante la valutazione dei medicinali destinati all'uomo<sup>33</sup>, nonostante l'implementazione della banca dati informatica *EudraVigilance*, nonostante la capillarità dei controlli e lo sforzo congiunto dei Paesi membri, Consiglio e Parlamento europeo ritennero che la regolazione della farmacovigilanza andasse ulteriormente affinata e il 15 dicembre 2010 approvarono, pertanto, la direttiva n. 2010/84 e il regolamento n. 1235/2010, per la novella, rispettivamente, della direttiva n. 2001/83 e del regolamento n. 726/2004<sup>34</sup>.

Tra le numerose modifiche apportate, valore peculiare assumono l'ampliamento del concetto di "reazione avversa", che sottende oramai gli effetti nocivi conseguenti non solo all'utilizzo corretto del medicinale, ma anche ad un errore terapeutico, a un impiego inappropriato o a un abuso dello stesso, e l'inclusione dei cittadini tra i soggetti attivi di farmacovigilanza, in facoltà di effettuare la propria segnalazione senza l'intermediazione dei medici (facoltà – ricordiamo – che in Italia esisteva già a partire dal d.l. 443 del 1987). Ancora, a seguito della normativa del 2010, ogni Stato membro deve istituire e alimentare un portale *web* nazionale dei medicinali, ove fornire alla popolazione le informazioni basilari circa i farmaci e il loro monitoraggio, mentre i titolari di Aic, tenuti a trasmettere ad *EudraVigilance* tutti i sospetti effetti collaterali negativi gravi (entro quindici giorni) e non gravi (entro novanta giorni), devono dotarsi di un sistema di farmacovigilanza "equivalente" a quello dello Stato membro pertinente, informatizzato e multidirezionale. Vengono rafforzate, poi, le procedure di registrazione e di comunicazione dei supposti effetti collaterali negativi e si disciplina con dovizia di dettagli una procedura d'urgenza per il caso di dubbio fondato circa la sicurezza del medicinale; deputato al ricevimento delle comunicazioni, all'elaborazione di pareri e in generale alla gestione dei rischi derivanti dall'impiego di medicinali per uso umano, è un altro Comitato interno

---

(33) V. regolamento n. 726/2004/CE.

(34) Tra i numerosi "Considerando" della direttiva, appunto, si legge: «Alla luce delle esperienze acquisite e considerata la valutazione della Commissione sul sistema di farmacovigilanza dell'Unione, risulta evidente la necessità di adottare misure volte a migliorare il funzionamento del diritto dell'Unione in materia di farmacovigilanza».

all'EMA, creato appositamente dal regolamento n. 1235/2010, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Entrambi i testi del 2010, peraltro, sono divenuti operativi, per espressa volontà del Consiglio e del Parlamento europeo, solo il 21 luglio 2012, in sostanziale concomitanza, dunque, con la pubblicazione di ulteriori provvedimenti europei: il regolamento di esecuzione n. 520/2012 del 19 giugno 2012, la direttiva n. 2012/26 e il regolamento n. 1027/2012 del 25 ottobre 2012. L'ultima sequenza normativa, ben lungi dallo sconvolgere l'impianto del 2010, si preoccupa al contrario di renderlo ancora più solido, trasparente ed efficace, promuovendo un coordinamento sempre maggiore tra gli Stati membri.

L'Italia, dunque, ha avuto appena il tempo di compiacersi del risultato – faticosamente – raggiunto con il d.lgs. 219/2006, che un ennesimo intervento in materia di farmacovigilanza le è stato intimato. Un tiepido segnale di attenzione da parte del legislatore nazionale, a termine di recepimento della direttiva n. 2010/84/UE già scaduto, si intravede nella legge di stabilità 2013, ove è statuito che un decreto interministeriale di natura non regolamentare, da adottarsi entro sessanta giorni dall'entrata in vigore della legge, sentita la Conferenza permanente Stato-Regioni, individui «le procedure operative e le soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza», con particolare riguardo a una determinata serie di aspetti, tra i quali gli studi sulla sicurezza dopo l'immissione in commercio e il rispetto degli obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione delle sospette reazioni avverse a un medicinale (art. 1, comma 344, legge 24 dicembre 2012, n. 228). Trascorsi oltre due anni, a fronte dei sessanta giorni concessi, lo schema di decreto ha ricevuto il parere favorevole della Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 25 marzo scorso ed ha ottenuto il sigillo definitivo il 30 aprile 2015, con la firma del Ministro della salute, del Ministro degli affari esteri e della cooperazione nazionale, del Ministro dello sviluppo economico, del Ministro dell'economia e delle finanze e del Sottosegretario di Stato alla Presidenza del Consiglio con delega alle politiche europee. L'emanazione del decreto ha sancito – come prevede l'art. 1, comma 345 della legge di stabilità 2013 – la contestuale abrogazione del (solo) Titolo IX del d.lgs. 219/2006, intitolato alla “Farmacovigilanza”.

Con l'ultimo provvedimento ministeriale, da leggersi in raccordo con

il d.lgs. 4 marzo 2014, n. 42 (che in parte già aveva recepito la direttiva n. 2012/26/UE), le lacune residue nell'ordinamento italiano paiono colmate e il Paese si mostra ormai allineato ai parametri dell'Unione. È senz'altro merito del pungolo europeo, anzi, se l'Italia, nell'anno 2012, ha contato ben 29.048 segnalazioni immesse nella RNF, equivalenti a un tasso di 479 segnalazioni per milione di abitanti, raggiungendo e superando così il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti, definito dall'OMS il "gold standard" per un sistema di farmacovigilanza efficiente<sup>35</sup>.

#### *4. Riepilogando: l'organizzazione italiana della vigilanza sui farmaci*

Sebbene non possa comunque parlarsi di raggiunta stabilità e durevolezza, visti il progresso inarrestabile della farmacologia e l'esistenza di margini di perfezionamento connaturata a qualsiasi genere di regolamentazione, è opportuno ora compendiare a grandissime linee i meccanismi di farmacovigilanza vigenti, ricavabili dal profluvio normativo fin qui tratteggiato.

Con riferimento esclusivo all'Italia, il sistema si configura come un'imponente matrioska, ove la "madre" è rappresentata dal *network* internazionale retto dall'OMS, contenente la rete dell'Unione europea gestita dall'EMA e, ancora all'interno, la rete nazionale guidata dall'AIFA. I sistemi di farmacovigilanza instaurati dalle diverse aziende farmaceutiche titolari in Europa di autorizzazioni all'immissione in commercio, invece, non possono propriamente iscriversi nella rete nazionale (e costituire, dentro a questa, ulteriori piccole bambole), risultando il loro dialogo con l'Agenzia europea non mediato da interventi dell'AIFA: essi sono, quindi, nuclei autonomi, vincolati nondimeno a rendere minuziose informative sia all'autorità centrale sia a quella nazionale.

Tenute distinte, per tale ragione, le imprese produttrici, allorché si tenti di aumentare il grado di dettaglio entro i confini dello Stato, alla metafora della matrioska va affiancata l'immagine di un imbuto rovesciato, il cui collo è dato dall'Agenzia italiana del farmaco e, in parallelo, dalla Rete nazionale di farmacovigilanza. Sulla RNF convergono sia le segna-

---

(35) AIFA, *Relazione annuale al Parlamento sulla vigilanza post-marketing per l'anno 2012*, p. 3.

lazioni di effetti collaterali negativi effettuate direttamente dai cittadini, che scelgono di usufruire del portale *web* dell'AIFA, sia le segnalazioni raccolte dai responsabili della farmacovigilanza di ciascuna struttura sanitaria, cui si rivolgono, a tal fine, i medici, gli altri operatori e i pazienti della struttura medesima. Una volta validate, le segnalazioni delle reazioni avverse, gravi e non gravi, sono trasmesse dall'AIFA alla banca dati *EudraVigilance*, e dunque all'EMA, la quale, a sua volta, le inoltra all'Organizzazione Mondiale della Sanità, o più precisamente all'*Uppsala Monitoring Center*, insieme alle segnalazioni provenienti dai sistemi di farmacovigilanza degli altri Stati membri. Il monitoraggio incrociato dei *database* permetterà di identificare agevolmente le associazioni ricorrenti tra eventi avversi e utilizzo di farmaci e dunque di neutralizzare la tanto temuta minaccia di un "Talidomide *bis*".

Se ciò avviene di *default*, come attività ordinaria del sistema, è interessante capire cosa accade qualora, attraverso il raffronto di segnalazioni attendibili e concordanti oppure all'esito della valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURS) elaborati dalle imprese titolari di AIC, si ravvisi, ad esempio, un elevato rischio di tossicità collegato all'impiego di uno specifico medicinale. In questi casi, ai sensi della direttiva n. 2001/83/CE, come successivamente modificata, e del decreto interministeriale di recente adozione in Italia, l'AIFA ha la possibilità di attivare la cosiddetta procedura d'urgenza<sup>36</sup>, che le consente di sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio, di negarne il rinnovo o di vietare la commercializzazione di un medicinale, con la rapidità imposta, appunto, dall'urgenza. Prima di esprimersi in qualsivoglia senso, l'AIFA ha però l'onere di informare l'EMA, per una verifica preliminare circa la diffusione del medicinale in questione: se esso risulta autorizzato solo in Italia, sarà l'AIFA ad affrontare il problema in autonomia, se invece, ed è l'ipotesi più frequente, esso ha ottenuto l'autorizzazione anche in altri Stati membri, il fulcro decisionale necessariamente si sposterà. E, differenziando ancora, si sposterà in capo all'EMA ove l'AIC sia stata rilasciata tramite procedura centralizzata, si sposterà in seno a un gruppo di coordinamento interstatale ove l'AIC

---

(36) Cfr. *supra*, par. 3.3.

sia stata accordata dai singoli Governi tramite procedura decentrata o di mutuo riconoscimento.

Nella prima eventualità, sulla quale brevemente ci soffermiamo<sup>37</sup>, l'esame è deferito al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che emetterà una raccomandazione entro i sessanta giorni successivi, rivolta, a seconda del contenuto, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'AIFA. Con la sua raccomandazione, infatti, il PRAC può invitare la casa farmaceutica, fra l'altro, a promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza del farmaco e a valutarne i risultati oppure può ordinare allo Stato italiano di «attuare provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi» oppure, ancora, può suggerire all'EMA di sospendere, revocare o non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio (art. 107-*undecies*, par. 3, direttiva n. 2001/83).

In ogni momento, poi, se reputa indispensabile un'azione immediata per la salvaguardia della salute pubblica, l'AIFA può sospendere l'AIC senza indugio e vietare l'uso del medicinale fino ad una decisione definitiva, informandone subito la Commissione dell'Unione europea, l'EMA e gli Stati membri (art. 107-*decies*, par. 2, direttiva n. 2001/83).

L'art. 142 del d.lgs. 219/2006, che non è stato scalfito dal decreto interministeriale del 30 aprile 2015 – delegato dalla legge di stabilità 2013 ad abrogare, come anticipato, il solo Titolo IX, e quindi gli artt. 129-134, del d.lgs. 219/2006 – consente, inoltre, all'AIFA di vietare la vendita del medicinale e di disporre il ritiro dal commercio, «anche limitatamente a singoli lotti», se a giudizio motivato della stessa ricorre una delle condizioni legittimanti la revoca o la sospensione dell'AIC, tra le quali figurano la nocività del prodotto e un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, alle normali condizioni di impiego. Provvedimenti di questo tipo, che possono essere adottati anche qualora il farmaco sia stato registrato con procedura centralizzata o di mutuo riconoscimento, contemplanò comunque un successivo intervento delle autorità europee e segnata-

---

(37) Ci si limita qui, comunque, a fornire le coordinate essenziali dei meccanismi di reazione al segnale o, quantomeno, a indirizzare la lettura dei testi normativi, che non sempre eccellono in chiarezza. A questi, però, inevitabilmente si rimanda, per una compiuta comprensione (v., in particolare, artt. 107-*decies*, 107-*undecies* e 107-*duodecies* del testo consolidato della direttiva n. 2001/83/CE).

mente del PRAC, chiamato a confermare o a smentire il supposto rischio per la salute pubblica prima che si inneschino reazioni più invasive, incidenti sull'autorizzazione all'immissione in commercio.

Ed è esattamente nella cornice dell'art. 142 del Codice dei medicinali che si inquadra l'iniziativa dell'AIFA a riguardo del vaccino antinfluenzale Flud, dalla quale si è partiti. Nonostante l'oggettiva specificità dei vaccini, evidenziata – si è visto – anche a livello internazionale, le norme cui essi soggiacciono in materia di farmacovigilanza sono effettivamente le stesse che valgono per la generalità dei farmaci. La distinta definizione di “medicinale immunologico”, in realtà, compare sia nella direttiva n. 2001/83/CE sia nel d.lgs. 219/2006, ma le disposizioni inerenti alla sorveglianza *post-marketing* recano il generico termine “medicinale”, comprensivo delle sostanze che esercitano una «funzione farmacologica, immunologica o metabolica».

### *5. Il ruolo delle Regioni nella gestione ordinaria della farmacovigilanza*

Le richiamate ingerenze dell'Unione europea nella gestione statale della farmacovigilanza, che oggi si fondano sull'art. 168 TFUE, dedicato più in generale alla protezione della salute umana<sup>38</sup>, non si sono mai spinte sino ad imporre un particolare assetto interno ai Paesi membri per il perseguimento degli obiettivi prefissati, né tanto meno a determinare a quale livello di governo nazionale spettasse farsi carico del loro raggiungimento. Com'è noto, infatti, la Corte di giustizia europea si è da sempre disinteressata delle modalità con cui gli Stati distribuiscono al proprio interno le competenze atte a soddisfare i vincoli derivanti dal diritto comunitario, reclamando esclusivamente che essi, attraverso un'articolazione qualsiasi, a tali vincoli si conformino<sup>39</sup>.

---

(38) L'art. 168 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, ex art. 152 del Trattato che istituisce la Comunità europea, considera l'azione dell'Unione in termini di “completamento” delle politiche nazionali e in essa ricomprende «la lotta contro i grandi flagelli», ovvero «la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero».

(39) Si veda *in primis* Corte di giustizia delle Comunità europee, sentenza 15 dicembre 1971, cause riunite da C-51/71 a C-54/71: «qualora il Trattato o i regolamenti attribuiscono poteri o impongano obblighi agli Stati membri ai fini dell'applicazione del diritto comunitario, la soluzione del problema relativo al modo in cui l'esercizio di detti poteri e l'adempimento di detti obblighi

Valutata, dunque, la consistenza dei rapporti tra Italia e Unione europea a proposito di farmacovigilanza, non resta che soffermarsi sull'organizzazione prescelta dallo Stato italiano per rispondere in modo adeguato alle esigenze di sicurezza dei prodotti farmaceutici, che dall'Unione e, ancor prima, dal cuore del Paese promanano.

Si è già ampiamente illustrato come codesta organizzazione faccia capo all'Agenzia Italiana del Farmaco e si è osservato che un ruolo non marginale né passivo, nel sofisticato congegno allestito, compete alle Regioni. Queste, ai sensi del d.lgs. 219/2006, sono tenute a formare e sensibilizzare il personale sanitario, a monitorare i consumi dei medicinali sul territorio e a "collaborare", appunto, con l'AIFA nella gestione della farmacovigilanza, assistendola nella raccolta e nell'analisi delle informazioni trasmesse dalle case farmaceutiche; tutto ciò, eventualmente, attraverso Centri all'uopo creati. In concreto, il supporto delle Regioni si rivela ancora più generoso, poiché esse fungono altresì da coordinatori operativi di tutte le attività di farmacovigilanza del territorio, coadiuvano i responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie locali per l'inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse nella Rete nazionale (inserimento che, se opportuno, valideranno e codificheranno con l'apposita terminologia), affiancano l'AIFA nell'analisi periodica dei dati della segnalazione spontanea, organizzano ed eseguono progetti di farmacovigilanza attiva e predispongono e inviano *feedback* ai segnalatori, per mantenere intatto il loro coinvolgimento sino alla fine del percorso<sup>40</sup>. Ai Centri

---

possano essere affidati dagli Stati a determinati organi interni dipende unicamente dal sistema costituzionale dei singoli Stati» (par. 4). La dottrina tedesca ha coniato, a tal proposito, il concetto di "cecità" dell'ordinamento dell'Unione europea nei confronti delle Regioni (*Landesblindheit*), concetto ripreso e investigato anche dagli studiosi italiani, tra i quali M. SAVINO, *Regioni e Unione europea: il mancato «aggiramento» dello Stato*, in *Le Regioni*, 3-4, 2007, p. 433 ss.; G. FALCON, *La «cittadinanza europea» delle Regioni*, in *Le Regioni*, 2, 2001, p. 327 ss.; L. TORCHIA, *Regioni e Unione europea: temi e problemi*, in *Le Regioni*, 3-4, 2000, p. 495 ss.; A. D'ATENA, *Il doppio intreccio federale: le Regioni nell'Unione europea*, in *Le Regioni*, 6, 1998, p. 1401 ss. Per un discorso complessivo sul rapporto tra le Regioni italiane e l'Unione europea, M.P. CHITI, *Regioni e Unione europea dopo la riforma del Titolo V della Costituzione: l'influenza della giurisprudenza costituzionale*, in *Le Regioni*, 6, 2002, p. 1401 ss.

(40) Come attesta il documento *Erice 2010. Criticità e proposte per la farmacovigilanza in Italia*, redatto all'esito del *workshop* del 27-30 giugno 2010, dal titolo "La Rete Italiana di Farmacovigilanza: quale futuro?", e scaricabile dal sito dell'AIFA.

regionali accreditati dall'AIFA<sup>41</sup> è devoluto, poi, un ruolo attivo nella RNF, ossia la verifica del nesso di causalità tra farmaco assunto e reazione insorta, con riferimento alle segnalazioni immesse dai responsabili della rispettiva Regione.

Nonostante la presenza dei Centri regionali si sia dimostrata determinante per il progresso della farmacovigilanza italiana e sia perciò fortemente raccomandata dal Governo nazionale, molti enti hanno procrastinato la loro istituzione<sup>42</sup> e in alcuni, ancora, un vero e proprio Centro manca. Il reale propulsore dell'ultima ondata di nascite, peraltro, ha verosimilmente natura economica: la legge finanziaria 2007, infatti, ha previsto, nel rispetto di indirizzi da concordare in sede di Conferenza Stato-Regioni, la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva per l'utilizzo delle risorse stanziato dall'art. 36, comma 14 della legge n. 449/1997 e ha stabilito che tali risorse, frattanto confluite nel bilancio dell'AIFA, fossero distribuite alle singole Regioni mediante apposita convenzione, per l'effettiva attuazione del programma (art. 1, comma 819, legge 27 dicembre 2006, n. 296). Ebbene, in base agli indirizzi emersi a più riprese in seno alla Conferenza Stato-Regioni, i progetti finanziabili dall'AIFA attraverso il fondo destinato alla farmacovigilanza, pari a 25 milioni di euro, contemplan lo «sviluppo e potenziamento dei Centri regionali di farmacovigilanza» (accordo del 18 ottobre 2007) o, laddove inesistenti, la loro istituzione (accordi del 28 ottobre 2010 e del 26 settembre 2013). Sulla scorta delle prime convenzioni, stipulate per la maggior parte nel corso del 2008, l'AIFA ha erogato alle Regioni i fondi disponibili per gli anni 2008 e 2009, per consentire loro di avverare i piani presentati, mentre le erogazioni successive sono dipese, com'è ovvio, dal grado di avanzamento e dall'efficacia dei lavori intrapresi. Tra i progetti suggeriti alle Regioni dalla Conferenza, «particolare rilevanza» assumono quelli «volti ad approfondire le ADR che si verificano in seguito alla somministrazione dei vaccini». Poiché, d'altra parte, la prevenzione delle malattie – cui i vaccini sono finalizzati – è compito pre-

---

(41) I «Requisiti minimi per un Centro regionale di Fv (CRFV)» sono ora contenuti nell'allegato 1 dell'accordo sancito in Conferenza Stato-Regioni il 26 settembre 2013, n. 138/CSR.

(42) L'istituzione più recente è quella del Centro di farmacovigilanza della Sardegna, confermata in via definitiva dalla delibera di Giunta regionale n. 7/20 del 17 febbraio 2015.

cipuo dei Dipartimenti di prevenzione presso le Aziende sanitarie locali, la sorveglianza degli eventi avversi conseguenti all'immunizzazione deve essere esercitata dai Centri regionali di farmacovigilanza (o dagli organismi che ne fanno le veci) in sinergia con essi<sup>43</sup>.

Le attribuzioni dei Centri regionali elencate poco sopra in relazione alla generalità dei farmaci non mutano, comunque, con riferimento ai vaccini. Di conseguenza, in un caso come nell'altro, qualora l'AIFA adotti un provvedimento incidente sulla commerciabilità di un prodotto a motivo della sua sospetta pericolosità, i Centri regionali, quali meri ingranaggi della macchina nazionale di farmacovigilanza, tenuti significativamente a "collaborare" con l'AIFA, non possono che attenersi al dettame impartito e procedere ad eseguirlo. Ma – per riprendere gli interrogativi dell'*incipit* – alla stessa passiva obbedienza sono costretti anche gli organi di governo della Regione?

La risposta, sindacabile e forse neppure univoca, presuppone un'ulteriore estensione prospettica, dal momento che il discorso inevitabilmente interseca la disciplina del riparto di competenze in materia sanitaria tra lo Stato e le Regioni, come emergente dalla Costituzione dopo la riforma del 2001.

## 6. *Un tentativo di sistemazione*

### 6.1. *La tutela della salute, una competenza contesa*

Il novellato testo dell'articolo 117 della Costituzione demanda all'esclusiva potestà legislativa e regolamentare<sup>44</sup> dello Stato la «determinazione dei

---

(43) In Emilia-Romagna, ad esempio, della vaccinosorveglianza si occupa il Centro regionale di farmacovigilanza in raccordo con il dipartimento di prevenzione dell'Asl di Modena e con l'Unità di farmacologia dell'Università di Bologna, oscillando senza posa tra attività di prevenzione e attività di monitoraggio. Si veda il *Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini nella Regione Emilia-Romagna. Anni 2012-2013*, scaricabile dal sito <http://www.saluter.it/documentazione/rapporti>.

(44) «La potestà regolamentare – recita l'art. 117, comma 6, Cost. – spetta allo Stato nelle materie di legislazione esclusiva, salva delega alle Regioni». Esiste però una teoria secondo cui, per non frustrare la *ratio* della devoluzione della determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni alla competenza legislativa statale, in siffatta materia la delega alle Regioni dovrebbe considerarsi esclusa: l'esercizio da parte delle Regioni della potestà regolamentare, infatti, determinerebbe una differenziazione da territorio a territorio, differenziazione «ontologicamente incom-

livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale» (comma 2, lett. *m*), e comma 6), tra i quali rientra il diritto alla salute, «fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività» ai sensi dell'articolo 32 Cost., mentre include la «tutela della salute» nell'elenco di materie assegnate alla competenza legislativa concorrente di Stato e Regioni (comma 3)<sup>45</sup>.

Come affermato dalla Corte costituzionale e condiviso da copiosa dottrina<sup>46</sup>, la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni (LEP) non costituisce in realtà «una “materia” in senso stretto, ma [...] una competenza del legislatore statale idonea ad investire tutte le materie», volta ad «assicurare a tutti, sull'intero territorio nazionale, il godimento di prestazioni garantite [...] senza che la legislazione regionale possa limitarle o condizionarle» (Corte cost., sentenza n. 282/2002). All'interno dell'ampia categoria dei LEP, i livelli essenziali delle prestazioni rese in ambito sanitario acquistano consistenza distinta e peculiare, configurando la speciale famiglia dei LEA, i livelli essenziali di assistenza sanitaria. I LEA, peraltro concepiti dal legislatore già prima della riforma costituzionale, rappresentano il “nucleo irriducibile” dei servizi di promozione della salute, la soglia minima di attività sanitarie che ogni Regione deve fornire entro i propri confini, in modo da garantire alla collettività, almeno nei servizi di base, un trattamento uniforme<sup>47</sup>.

---

patibile con la determinazione dei livelli essenziali». Così L. CUOCOLO, *Livelli essenziali: allegro ma non troppo*, in *Giur. cost.*, 2, 2006, p. 1271.

(45) L. CUOCOLO, *À rebours, la tutela della salute tra Regioni e Stato*, in *Quaderni regionali*, 1, 2005, p. 79, osserva opportunamente che, «mentre ... l'articolo 32 della Costituzione ha una finalità generale, cioè quella di riconoscere e fondare un diritto, l'articolo 117 ha la preminente funzione di ripartire le competenze tra lo Stato e le Regioni».

(46) Si citano, a mero titolo esemplificativo, A. D'ALOIA, *Diritti e Stato autonomistico. Il modello dei livelli essenziali delle prestazioni*, in *Le Regioni*, 6, 2003, p. 1063 ss., spec. pp. 1084-1086; A. D'ATENA, *Materie legislative e tipologia delle competenze*, *Quad. cost.*, 1, 2003, p. 15 ss., spec. pp. 21-23; V. MOLASCHI, *Sulla «determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni: riflessioni sulla vis expansiva di una “materia”*, in *Sanità pubblica e privata*, 5, 2003, p. 523 ss.; M. LUCIANI, *I diritti costituzionali tra Stato e Regioni (a proposito dell'art. 117, comma 2, lett. m) della Costituzione*, in *Politica del Diritto*, 3, 2002, p. 345 ss., spec. pp. 354-356; F.S. MARINI, *La Corte costituzionale nel labirinto delle materie «trasversali»: dalla sent. n. 282 alla n. 407 del 2002*, in *Giur. cost.*, 4, 2002, p. 2951 ss.; R. BIN, *Il nuovo riparto di competenze legislative: un primo, importante chiarimento*, in *Le Regioni*, 6, 2002, p. 1445 ss.

(47) G. CARPANI, *La cooperazione fra Stato e Regioni nella definizione dei LEA: dall'intesa “con-*

Dato il suo carattere di materia trasversale, la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni incide – lo si è appena rimarcato – anche sulla «tutela della salute», ove lo Stato può intervenire soltanto tramite i principi fondamentali. L'indiscutibile intreccio tra le due clausole ha originato accesi contrasti tra Governo e Regioni, che la Corte costituzionale, nel tentativo di sopire, ha talvolta rinfocolato: non è agevole, in effetti, definire in modo assoluto dove si arresti la competenza esclusiva dello Stato circa i livelli essenziali e dove incominci l'autonomia regionale nell'organizzazione del servizio di assistenza sanitaria<sup>48</sup>, così come non è facile stabilire in che cosa concretamente si sostanzino i principi fondamentali inerenti alla tutela della salute.

I LEA, ad ogni buon conto, sono stati individuati, previo accordo con le Regioni, dal d.P.C.M. 29 novembre 2001, sulla base dell'art. 6 del d.l. 347/2001, nella versione modificata dalla legge di conversione n. 405/2001<sup>49</sup>. Il suddetto art. 6, prima, e l'art. 54 della legge 289/2002, poi, hanno chiarito che per la definizione e i mutamenti dei livelli essenziali di assistenza è imprescindibile un'intesa in sede di Conferenza permanente, quale espressione del principio di leale collaborazione, cui i rapporti tra lo Stato e le Regioni devono improntarsi nell'inte-

---

*dizionata" sancita dal Presidente della Conferenza Stato-Regioni al ritiro, da parte del Governo, del provvedimento, in Sanità pubblica e privata, 5, 2008, p. 6, parla di "cittadinanza nazionale", che gli «utenti del servizio sanitario, senza distinzioni conseguenti alla residenza» conseguirebbero attraverso i LEA. Sui livelli essenziali di assistenza sanitaria, invero, la letteratura è sterminata: basti qui segnalare C. BOTTARI (a cura di), *I livelli essenziali delle prestazioni sociali e sanitarie*, Rimini, Maggioli, 2014; V. MOLASCHI, *I livelli essenziali delle prestazioni nella sanità*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI (diretto da), *Trattato di biodiritto*, vol. *Salute e Sanità*, a cura di R. FERRARA, Milano, Giuffrè, 2010, pp. 445-457; C. TUBERTINI, *Pubblica amministrazione e garanzia dei livelli essenziali delle prestazioni. Il caso della tutela della salute*, Bologna, Bononia University Press, 2008; L. CUOCOLO, *La tutela della salute tra neoregionalismo e federalismo. Profili di diritto interno e comparato*, Milano, Giuffrè, 2005; R. BALDUZZI (a cura di), *La sanità italiana tra livelli essenziali di assistenza, tutela della salute e progetto di devolution*, Milano, Giuffrè, 2004; A. ROVAGNATI, *I livelli essenziali delle prestazioni concernenti il diritto alla salute: un primo esempio di attuazione della previsione di cui alla lett. m), Il comma, art. 117 Cost., in Le Regioni, 6, 2003, p. 1141 ss.**

(48) Si veda per tutti C. TUBERTINI, *I livelli essenziali di assistenza sanitaria e l'effettività del diritto alla salute*, in *Giorn. dir. amm.*, 5, 2006, p. 505 ss.

(49) Impensabile, ora, addentrarsi nel dibattito scaturito dalla definizione dei LEA attraverso il d.P.C.M. 29 novembre 2001, per cui si rinvia all'esauritivo commento di F. GIGLIONI, *Le procedure di determinazione dei livelli essenziali di assistenza*, in *Giorn. dir. amm.*, 10, 2004, p. 1103 ss.

ro settore<sup>50</sup>. Come ratificato dalla pronuncia n. 134 del 2006 della Corte costituzionale, la potestà di determinare i livelli essenziali di assistenza porta con sé, per di più, la competenza esclusiva a fissare gli standard qualitativi e strutturali di cui agli stessi LEA, ovvero a regolarne l'attuazione mediante integrazioni e specificazioni<sup>51</sup>, purché venga seguita la medesima procedura partecipata prevista per la loro definizione.

Ciò detto, è bene ora precisare che il d.P.C.M. 29 novembre 2001 ha inserito tra i LEA anche le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate, sottintendendo che la somministrazione di queste costituisca prestazione ineliminabile a carico di ciascuna Regione<sup>52</sup>. Nell'allegato contenente la ricognizione della normativa vigente, il provvedimento governativo rinvia al Piano sanitario nazionale (PSN) e al Piano nazionale vaccini (PNV) per le "liste di prestazioni", ed è proprio il Piano nazionale vaccini 2005-2007, adottato con l'accordo della Conferenza Stato-Regioni del 3 marzo 2005, a catalogare le prestazioni essenziali in materia di copertura vaccinale<sup>53</sup>. Con un velo di ambiguità, quest'ultimo prescrive che le Regioni, «ferma restando [la loro] autonomia», devono agevolare il raggiungimento a livello locale degli obiettivi pattuiti. L'ultimo Piano nazionale concernente i vaccini, rinominato Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV), è stato promulgato per mezzo dell'intesa del 22 febbraio 2012 e rappresenta di fatto una costola del più ampio Piano nazionale

---

(50) La procedura, imperniata sull'intesa tra lo Stato e le Regioni, è stata puntualmente inquadrata dalla sentenza n. 88/2003 della Corte costituzionale.

(51) Con il conseguente rischio di ulteriore compromissione delle competenze regionali: v. R. BALDUZZI, *Livelli essenziali e risorse disponibili: la sanità come paradigma*, in C. BOTTARI, F.A. ROVERSI-MONACO (a cura di), *La tutela della salute tra garanzie degli utenti ed esigenze di bilancio*, Rimini, Maggioli, 2012, pp. 86-87.

(52) Da notare che, in base allo schema di d.P.C.M. diffuso a febbraio 2015 dal Ministero della salute, recante la revisione dei LEA, anche «l'osservazione e la rilevazione di reazioni indesiderate post-vaccinali» sono menzionate.

(53) Lo ricorda V. MOLASCHI, *Verso il superamento degli obblighi vaccinali: considerazioni alla luce del Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni 2006*, in M. ANDREIS (a cura di), *La tutela della salute tra tecnica e potere amministrativo*, Milano, Giuffrè, 2006, p. 89.

Il primo Piano nazionale vaccini risale al 1999, quando ancora il decreto del Presidente del Consiglio sulla definizione dei LEA non esisteva, e discende dal Piano sanitario nazionale 1998-2000. Non va ommesso neppure il richiamo al Piano nazionale della prevenzione attiva 2004-2006, del 6 aprile 2004.

di prevenzione (PNP)<sup>54</sup>. Sulla base del programma redatto a livello centrale, ciascuna Regione elabora il proprio Piano vaccinale, impartendo, a cascata, indirizzi alle strutture sanitarie locali.

### 6.2. *La (inesistente) autonomia regionale nel settore*

L'intero cammino fin qui percorso dovrebbe aiutare ad affrontare dal punto di vista corretto la problematica che ci occupa, nonostante i molteplici nodi che ingarbugliano il filo.

Anzitutto, è fuor di dubbio che il potere di interdire il commercio o la vendita di un vaccino, a fronte di un sospetto circa la sua pericolosità, spetti esclusivamente all'AIFA, nei termini che abbiamo visto stabiliti dall'Unione europea. È l'AIFA a governare la rete di farmacovigilanza italiana, è l'AIFA, quale organo "tecnico-scientifico della sanità", a detenere «il ruolo e le responsabilità che competono allo Stato, ... con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione d'efficacia, e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica», come anche la Corte costituzionale ha riconosciuto (sentenza n. 185/1998, richiamata *in parte qua* dalla sentenza n. 8/2011). Non le Regioni, tenute invece ad eseguire quanto dall'AIFA disposto, ossia, nel caso del Fluad, a ritirare dal commercio i due lotti indicati nel comunicato: se non avessero diramato il ritiro, contravvenendo agli obblighi di collaborazione con l'Agenzia ministeriale, le stesse sarebbero incorse in un grave inadempimento, tale da abilitare un intervento sostitutivo del Governo ai sensi dell'art. 120 della Costituzione. Il problema, tuttavia, non si è presentato, poiché ciascun ente territoriale ha provveduto spontaneamente al blocco dei due lotti.

È sorto, invece, il dilemma opposto, nel momento in cui una Regione ha ritirato tutti i vaccini a marchio Fluad e un'altra ha interrotto, seppur per brevissimo tempo, l'intera campagna vaccinale. Senza alcuna intenzione di criminalizzare oppure assolvere le decisioni regionali in questione, che peraltro non hanno avuto il minimo impatto pratico, si tratta unicamente

---

(54) Il Piano nazionale della prevenzione è nato con l'intesa del 23 marzo 2005 per coprire gli anni 2005-2007, ma è stato prorogato per il biennio 2008-2009. Ad esso sono seguiti il PNP 2010-2013 (intesa del 29 aprile 2010) e il PNP 2014-2018 (intesa del 13 novembre 2014), attualmente in vigore.

di comprendere, sul piano teorico, se esse siano esplicitazione di una competenza legittima in capo all'ente di riferimento o se viceversa concretizzino un'invasione ingiustificata nell'alveo delle potestà statali.

Sotto un primo, nodale profilo, i due casi possono essere accomunati. Si ritiene, in base a questo, che la preposizione dell'AIFA al vertice del sistema di farmacovigilanza comporti, a carico delle Regioni, non soltanto, in positivo, l'obbligo di ottemperare alle sue direttive, ma altresì, in negativo, il divieto di travalicare i confini ivi tracciati. Sebbene riguardante una fattispecie distinta, e sebbene le motivazioni in quel caso avessero anche natura economica, il principio desumibile dalle sentenze n. 8/2011 e n. 151/2014 della Corte costituzionale<sup>55</sup>, infatti, sembra potersi estendere alla vicenda del Fluad. Stando a queste pronunce, alle Regioni è fatto assoluto divieto di sostituire i propri apprezzamenti, espressi dalle Commissioni regionali del farmaco, alle valutazioni dell'AIFA, risultando altrimenti eluso il ruolo che la legislazione statale attribuisce all'Agenzia in materia. Come incisivamente statuirà, in seguito, anche il Consiglio di Stato, il potere di farmacovigilanza è «unico e accentrato» e appartiene all'AIFA, chiamata a svolgere un compito insostituibile e «insurrogabile» (Cons. Stato, sent. 8 settembre 2014, n. 4538, paragrafi 108.3 e 135).

Né varrebbe, per spiegare le scelte più radicali del Lazio e della Liguria, addurre il principio di precauzione: qualora ad esso fosse stato necessario ricorrere, per le medesime ragioni, avrebbe dovuto essere l'AIFA ad attivarlo.

Se poi, scavando ancora, ci si interrogasse sul motivo di ordine costituzionale per cui questo potere esclusivo riposi nelle mani dell'AIFA, e non sia piuttosto delegato a singole strutture regionali specializzate, non sarebbe difficile arguire che alla base vi è un'esigenza di uniformità di trattamento della popolazione italiana, innanzi a minacce incombenti in egual misura sui cittadini della Calabria e della Valle d'Aosta, e che, dunque, l'attribuzione a un organismo accentrato è diretta conseguenza della competenza dello Stato a dettare i principi fondamentali in materia di «tutela della salute», ex art. 117, comma 3 della Costituzione. Ove

---

(55) Sentenze rese in tema di rimborsabilità dei farmaci *off-label*, su cui si rimanda, per una panoramica esauriente, a G.M. CAVO, *Impiego di farmaci off-label e razionalizzazione della spesa*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 4, 2014, p. 1071 ss.

il potere di farmacovigilanza, al contrario, fosse frazionato e disperso sul territorio, sarebbe lo stesso diritto supremo di cui all'art. 32 Cost. a risultarne compromesso.

Per quanto riguarda, più nello specifico, la decisione della Liguria di sospendere la campagna delle vaccinazioni antinfluenzali, qualificate come vaccinazioni raccomandate per i soggetti a rischio, essa appare, oltre che del tutto sproporzionata rispetto alla condizione da fronteggiare, sganciata altresì da qualsivoglia appiglio normativo. Una risoluzione di tal fatta integra indiscutibilmente una lesione dei livelli essenziali di assistenza sanitaria, che includono, come si è accennato, le vaccinazioni raccomandate. È evidente che la Regione abbia agito con intenzioni meritorie, senz'altro anche sull'onda del clamore mediatico della vicenda, ma nessun istinto di protezione può giustificare un simile *black out* nella somministrazione dei vaccini, che, esso sì, esporrebbe a rischio reale la salute di un'intera fascia di cittadinanza.

Ipotesi ben diversa, infatti, è data dalla sospensione dell'obbligo vaccinale decisa in Veneto con l.r. 23 marzo 2007, n. 7, in riferimento alle quattro vaccinazioni praticate in età pediatrica (antidifterite, tetano, poliomielite ed epatite B), che pure ha sollevato critiche da più parti: in tal caso, come si è fatto notare, pur essendo venuta meno la coazione, l'amministrazione continua a garantire l'offerta in regime di gratuità<sup>56</sup>. Sospendere la campagna dei vaccini antinfluenzali, invece, significa dismettere completamente il servizio, in spregio a quanto stabilito dal d.P.C.M. 29 novembre 2001.

Quale che sia la situazione, insomma, le Regioni non godono di alcuna autonomia nel far fronte alle emergenze di farmacovigilanza, nemmeno se l'intento è rafforzare il livello di sicurezza dei propri abitanti: credendo di dare qualcosa di più, esse finirebbero, invariabilmente, per togliere.

---

(56) F. CORVAJA, *La legge del Veneto sulla sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva: scelta consentita o fuga in avanti del legislatore regionale?*, in *Osservatorio sulle fonti*, 1, 2008. L'Autore si domanda, però, «se la previsione delle vaccinazioni in termini di facoltà e non di obbligo possa incidere sul livello essenziale di questa prestazione sanitaria, guardata nell'ottica della prevenzione della salute collettiva» e, per altro verso, esprime forti riserve circa la compatibilità della sospensione degli obblighi di vaccinazione con i principi fondamentali della materia «tutela della salute». Più incline a legittimare una simile scelta di politica sanitaria regionale è, invece, D. MESSINEO, *Problemi in tema di discipline regionali sui trattamenti sanitari: il caso dei vaccini*, in *Le Regioni*, 2, 2009, p. 331 ss.

Se da un lato, dunque, si ritiene di escludere – ad oggi – la loro libera iniziativa nel settore, non si può fare a meno di ricordare, dall'altro, il ruolo da queste giocato nella nomina degli organi direttivi dell'AIFA<sup>57</sup>, ruolo che, di fatto, fissa sul regista della farmacovigilanza un'impronta regionale permanente. D'altra parte, in quanto amministrazione "nazionale", e non statale<sup>58</sup>, l'Agenzia Italiana del Farmaco non poteva certo figurare del tutto refrattaria al coinvolgimento degli enti territoriali; sarebbe stato più ragionevole, però, che le Regioni partecipassero, attraverso la Conferenza permanente, non solo ai procedimenti di designazione dei vertici dell'Agenzia, ma anche alla definizione dei suoi indirizzi<sup>59</sup>, da cui risultano invece estromesse.

Tentando di bilanciare l'esigenza di accentramento del potere di farmacovigilanza, sopra ampiamente evidenziata, con le rivendicazioni di maggiore incisività delle prerogative regionali, si potrebbe immaginare, appunto, un'evoluzione dell'AIFA in senso federalista, con graduale, correlativo distacco dal Ministero della salute. L'allentamento del giogo governativo consentirebbe alla rinnovata autorità di porsi quale organismo di raccordo tra i due livelli, per realizzare in pieno quel carattere "nazionale" connaturato alla sua missione. Anche nell'urgenza, infatti, una «collaborazione paritaria»<sup>60</sup> è possibile, e va perseguita, poiché non è a motivo di questa che le Regioni si spogliano della propria autonomia.

---

(57) Cfr. *supra*, par. 3.2.

(58) Perché portatrice di istanze che interessano in egual modo l'intera Repubblica, e non il solo Stato, che di questa costituisce oramai una mera componente. Il riferimento imprescindibile, in epoca ben anteriore alla revisione dell'art. 114 della Costituzione, è L. TORCHIA, *Le amministrazioni nazionali*, Padova, Cedam, 1988, ma si veda, ancor prima, S. CASSESE, *Le trasformazioni dell'organizzazione amministrativa*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 2, 1985, p. 380, che individua la categoria delle amministrazioni "a rete" e in essa inserisce il servizio sanitario: il Ministro della salute si qualifica così, significativamente, come semplice «portatore degli interessi statali nel servizio sanitario nazionale».

(59) Così, M. CLARICH, B.G. MATTARELLA, *L'Agenzia italiana del farmaco*, in G. FIORENTINI (a cura di), *I servizi sanitari in Italia: 2004*, Bologna, il Mulino, 2004, p. 283.

(60) A distanza di oltre un decennio, le preziose indicazioni di L. TORCHIA, «Concorrenza» fra Stato e Regioni dopo la riforma del Titolo V: dalla collaborazione unilaterale alla collaborazione paritaria, in *Le Regioni*, 4, 2002, p. 647 ss., suggerite dalla riforma costituzionale appena varata, non hanno ancora trovato completo svolgimento.