

Tutela del paziente e obbligo del *black symbol* per i farmaci innovativi Gli effetti del Regolamento UE n. 198/2013

Giorgia Guerra

Avvocato e Dottore di ricerca in Studi giuridici comparati ed europei, Università degli Studi di Padova

Riassunto. Dopo una sintetica descrizione del sistema di farmacovigilanza, l'articolo esamina la nuova regolazione EU che riguarda il dovere, per le case farmaceutiche, di porre il simbolo di un triangolo nero rovesciato sull'etichetta e la confezione di determinate categorie di farmaci. La nuova regolamentazione sarà analizzata alla luce dell'indirizzo attuale della politica europea: realizzare rapidamente un ruolo più attivo e responsabile di tutti gli autori coinvolti nella produzione e nell'impiego di prodotti innovativi e socialmente utili.

Parole chiave. Dati clinici, farmaci biotecnologici, farmacovigilanza, informazioni aggiuntive, regolazione EU, responsabilità medica, sicurezza.

Classificazione JEL. I12, I18.

Abstract. After a synthetic outline of the EU pharmacovigilance system and its regulatory basis, the following article examines the new EU Regulation concerning the duty for drug companies to place the symbol of a black overturned triangle on the label and package of innovative drugs, referring the expression to drugs contained a new substance approved after January 2011; biologic and biosimilar drugs and drugs authorized under condition. The new regulation will be analyzed at the light of the current European policy. It aims to foster a more active and responsible role of all the actors involved in producing and using innovative products for health.

Key words. Additional information, biotechnological drugs, clinical data, EU regulation, medical liability, pharmacovigilance, safety.

JEL classification. I12, I18.

1. La farmacovigilanza inerente i farmaci innovativi in Europa

L'Unione europea persegue due principali obiettivi attraverso le politiche dei farmaci: assicurare un elevato livello di salute pubblica e di innovazione e, allo stesso tempo, promuovere un'industria competitiva che assicuri all'Europa di poter continuare a beneficiare dei nuovi farmaci. Il primo obiettivo consiste nel facilitare l'accesso a farmaci sicuri ed efficaci, ma anche, e in maniera sempre più consistente, nel fornire ai pazienti le informazioni necessarie per effettuare scelte informate circa il trattamento cui si sottopongono. Il secondo obiettivo richiede il miglioramento della competitività nel settore farmaceutico (Hancher, 2010, p 635).

Sebbene l'Unione europea abbia creato un'agenzia centralizzata, l'European Medicines Agency (Ema), e abbia ampio potere nel determinare l'indirizzo politico e regolatorio sul fronte dell'autorizzazione alla commercializzazione di nuovi prodotti, bisogna constatare che ha influito in misura minore sui fattori che deter-

minano l'andamento del mercato, e cioè il prezzo e le condizioni di acquisto dei prodotti farmaceutici da parte degli Stati membri. In altri termini, il ruolo che gli Stati membri hanno nel determinare l'accesso alle medicine, il prezzo delle stesse ed il modo in cui pazienti e consumatori guadagnano l'accesso alle informazioni sui prodotti farmaceutici è ancora cruciale, nonostante la presenza di legislazione derivata adottata a livello europeo stia crescendo di importanza.

Quanto detto trova riscontro nel sistema di regolamentazione europeo predisposto per la disciplina dei *clinical trial* e della farmacovigilanza¹: due fasi

¹L'Organizzazione mondiale della sanità definisce la farmacovigilanza come la "scienza e le attività poste in essere per individuare, gestire, capire e prevenire i rischi di effetti avversi o ogni altro problema connesso alla sicurezza del farmaco" (Oms: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-pharmacovigil.pdf>). La farmacovigilanza comprende l'intera fase clinica dallo sviluppo di un farmaco alla sorveglianza post-marketing, incluse la gestione del rischio e la prevenzione degli errori, la comunicazione delle informazioni, la promozione di un uso razionale e la preparazione ad affrontare i momenti di emergenza.

cruciali del processo di controllo della sicurezza del farmaco e oggetto, attualmente, di armonizzazione solo parziale.

La presente nota concentra l'attenzione sulla farmacovigilanza 'post-marketing'. A tale riguardo, va detto che il monitoraggio degli effetti avversi è principalmente un'attività di competenza nazionale, basata sulle spontanee segnalazioni da parte di medici e pazienti, che le imprese hanno l'obbligo di consolidare e riportare alle Agenzie regolatorie, al fine di definire in modo esauriente e tempestivo il profilo di sicurezza dei medicinali e, sulla base di questi dati, valutare costantemente il loro rapporto rischio-beneficio. È proprio in base a questi presupposti che nel 2001 e nel 2004 le Aziende produttrici hanno ritirato dal commercio a livello mondiale farmaci di ampia diffusione come Lipobay® e Vioxx®, che si sono dimostrati a elevato rischio di pericolosi effetti avversi.

È tuttavia doveroso ricordare che sono continuamente oggetto d'esame nuove procedure, sia a livello regolatorio che scientifico, volte ad implementare il sistema.

A livello regolatorio, per esempio, è stata introdotta la procedura di immissione in commercio di farmaci 'condizionata' alla presentazione di ulteriori e periodiche informazioni e lo studio di piani di gestione del rischio². Con la nuova procedura di 'monitoraggio addizionale', la trasparenza e il coinvolgimento del paziente sono diventati due elementi sempre più importati, soprattutto quando il farmaco in oggetto è un farmaco di derivazione biotecnologica, con le conseguenti difficoltà di previsione e gestione degli effetti.

Naturalmente, più il farmaco è innovativo e frutto dell'applicazione di tecnologie emergenti e convergenti, quali ad esempio le biotecnologie o le nanotecnologie, più si avverte la lacunosità di *expertise* tecnico-scientifica e il conseguente acuirsi del problema della sorveglianza post-market.

Il complessivo quadro regolatorio europeo è stato oggetto di critiche da parte dell'industria, poiché considerato frammentario, contraddittorio e non del tutto chiaro (Permanand et al, 2006, p 87). Al contempo, le organizzazioni dei pazienti e le autorità regolatorie nazionali hanno lamentato un'insufficiente trasparenza e indipendenza rispetto agli interessi dell'industria. Ciò ha indotto, nel 2006, la Commissione a lanciare una consultazione pubblica al fine di:

- 'raccolgere' i molteplici punti di vista sul funzionamento del sistema europeo di farmacovigilanza

e predisporre una strategia volta ad alleggerire gli oneri amministrativi per l'industria;

- incentivare il rispetto e l'impiego effettivo della banca dati dell'Ue sulla farmacovigilanza ('*Eudravigilance*');
- introdurre norme chiare di '*Good vigilance practice*' per la condotta delle industrie e delle autorità nel settore, razionalizzare e uniformare il processo decisionale nell'Unione;
- incoraggiare l'innovazione responsabile, prevedendo un obbligo di condurre studi sulla sicurezza anche dopo il conseguimento dell'autorizzazione per i medicinali.

2. Il recente quadro normativo EU in materia di farmacovigilanza e l'obbligo di monitoraggio intensivo

Il risultato della consultazione ha portato, innanzitutto, alla modifica della normativa europea in materia di farmacovigilanza attraverso il Regolamento UE 1235/2010³, entrato in vigore il 2 luglio 2012, e la Direttiva 2010/84/UE, entrata in vigore lo scorso dicembre 2012⁴. Le novità principali di tali interventi consistono nell'intensificare ruoli e responsabilità di tutte le parti coinvolte nella vigilanza degli effetti dei farmaci, alla luce del fatto che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (cd *adverse drug reactions*, ADRs), che il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR e che le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale⁵.

Questi interventi hanno indotto notevoli cambiamenti e rafforzamenti nel sistema di monitoraggio poiché hanno modificato il significato stesso di reazione avversa, espressione con la quale ora si intende l'esistenza di un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale. La nuova nozione risulta slegata dal tipo di medicinale e, pertanto, presuppone che siano oggetto di segnalazione (da ora

³Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali e il Regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate, in *GU* L348/1 del 31 dicembre 2010.

⁴La direttiva è stata recepita dal decreto legge dell'11 dicembre 2012 n. 216, Disposizioni urgenti volte a evitare l'applicazione di sanzioni dell'Unione europea, in *GU* n. 288 del 11 dicembre 2012.

⁵Il dato è stato presentato nel 2008 dal Commission staff working document (http://ec.europa.eu/atoz_en.htm) ed è stato ripreso dall'Aifa (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>).

²Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, in *GU* L 92 del 30 marzo 2006, 6.

effettuabile anche attraverso il web non solo con supporto cartaceo) anche le reazioni derivanti da errore terapeutico, abuso, utilizzo improprio, uso *off label*, sovradosaggio ed esposizione professionale. In questo modo, vengono di fatto aumentate le segnalazioni con un conseguente potenziamento delle attività di monitoraggio.

Le segnalazioni ricevute sono raccolte in un database europeo, cd '*Eudravigilance*', con una tematica diversificata a seconda della gravità della reazione (entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi) e sono accessibili al pubblico. Il database, in cui confluiscono anche le segnalazioni da parte delle aziende farmaceutiche, è di dominio pubblico. Inoltre, al fine di aumentare la trasparenza delle informazioni, per i farmaci di origine biotecnologica, autorizzati attraverso una procedura centralizzata ai sensi del Reg. 1394/2007⁶, le eventuali 'sospette' reazioni avverse sono visionabili anche in un ulteriore database, o report online, lo '*European database of suspected adverse drug reaction reports*'⁷.

Più recentemente, inoltre, un ulteriore intervento a livello europeo ha chiarito le modalità per effettuare una segnalazione al fine di migliorare la comunicazione tra i soggetti coinvolti: il Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁸. Tra le principali novità introdotte da tale regolamento è previsto che sia reso disponibile al pubblico l'elenco dei farmaci sottoposti alla menzionata procedura di monitoraggio addizionale, i quali possono rientrare nelle seguenti tipologie:

- a. prodotti contenenti nuove sostanze attive non presenti in medicinali autorizzati in Europa alla data dell'1 gennaio 2011;
- b. farmaci biologici e biosimilari;
- c. prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali;
- d. prodotti soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (in breve: AIC).

⁶ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004, in *GU L* 324/121 del 10 dicembre 2007.

⁷Il database è reperibile all'indirizzo web: <http://www.adrreports.eu/>.

⁸In *GU L* 159/5 del 20 giugno 2012.

I farmaci rientranti nella categoria d) si caratterizzano per il fatto di essere approvati con una procedura europea simile all'*accelerated approval* della Food and drug administration (Fda), in base alla quale l'immissione in commercio è autorizzata, in ragione del loro rapporto favorevole rischio/beneficio, anche se non sono ancora disponibili tutti i dati normalmente necessari al regolare iter approvativo. Tale autorizzazione può essere rinnovata annualmente a condizione che siano presentati dati aggiuntivi richiesti non appena disponibili. L'immissione in commercio condizionata è disciplinata in base al Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio. Essa è inoltre autorizzata nelle circostanze di cui all'art. 14 punto 8 del Regolamento (CE) n. 726/2004⁹, il quale stabilisce che «in circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, un'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale e l'informazione alle autorità competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'impiego del medicinale e alle misure da adottare»¹⁰.

Il Regolamento 520/2012, inoltre, istituisce presso l'Ema il 'Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza' in cui sono rappresentati tutti gli Stati membri. Il Prac gestisce l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione relative ai rischi e le reazioni avverse derivanti dai medicinali per uso umano. Il nuovo organo è finalizzato a fornire raccomandazioni al Comitato per i medicinali per uso umano e al Gruppo di coordinamento su qualsiasi situazione emergente e in relazione ai sistemi di gestione dei rischi.

Il quadro generale appena rappresentato fa emergere la costruzione a livello europeo di un sistema complesso e preciso di monitoraggio, realizzato anche grazie al contributo responsabile delle stesse aziende farmaceutiche, al punto che il regolamento prevede anche disposizioni volte ad indicare la necessità di formare personale qualificato addetto al sistema.

⁹Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, in *GU L* 136 del 30 aprile 2004.

¹⁰Secondo il Regolamento (CE) n. 726/2004, «tale autorizzazione può essere rilasciata solamente per ragioni obiettive e verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I della direttiva 2001/83/CE. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni». Il controllo eccezionale dura di norma cinque anni.

Per tutte le tipologie di farmaci precedentemente elencate, inoltre, l'art. 10 della direttiva 2010/84/EU del 15 dicembre 2010 ha introdotto, a partire dal settembre 2013, l'obbligo di contraddistinguere il prodotto con una confezione contenente un evidente simbolo nero ('*black symbol*')¹¹. In base all'art 23 Reg 726/2004, detto simbolo deve essere preceduto dalla dichiarazione «Questo prodotto è soggetto a monitoraggio aggiuntivo».

3. Il *black symbol*: avvertenza per il paziente ed aspetti critici

L'obbligo di *black symbol* per i farmaci soggetti a monitoraggio addizionale è stato recentemente disciplinato dal Regolamento EU n. 198/2013 allo scopo di aumentare le misure a tutela del diritto di informazione del paziente¹².

L'introduzione dell'obbligo del *black symbol*, un triangolo equilatero nero rovesciato apposto sia sull'etichetta sia sulla confezione dei farmaci, è avvenuta a conclusione di un processo di consultazione pubblica promosso dalla Commissione europea finalizzata a ricevere i pareri degli *stakeholder* (pazienti, medici, compagnie farmaceutiche, associazioni di categoria come consumatori e medici specialisti, etc).

La consultazione, che si è chiusa il 10 gennaio 2013¹³, verteva sostanzialmente su due profili: (i) la valutazione dei tempi necessari ad un'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco per adattare e stampare il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed il foglio illustrativo; (ii) la comprensione del potenziale impatto del cambiamento degli stampati sulle scorte di medicinali in possesso di un'azienda titolare dell'AIC di un farmaco e, quindi, confezionati prima dell'entrata in vigore dell'obbligo del bollino nero.

A conclusione della consultazione, la Commissione ha deciso che, ai sensi dell'articolo 23, del regolamento (CE) n. 726/2004, tutti i farmaci in parola dovranno riportare all'interno del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo la dicitura "Il medicinale è soggetto a monitoraggio addizionale", preceduta da un triangolo nero rovesciato [▼].

Lo specifico simbolo è stato scelto come modello, in accordo con le associazioni di pazienti e di professionisti medici, e dovrà essere apposto a tutte le categorie di farmaci [da a) a d)] precedentemente indicate e richiamate in sintesi anche dal Regolamento 198/2013: tutti i prodotti con un nuovo principio attivo autorizzato dopo l'1 gennaio 2011; tutti i medicinali di origine biologica autorizzati dopo il 2011 e i prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nella fase post-market o per i quali l'autorizzazione è soggetta a monitoraggio aggiuntivo nella fase post-market o per i quali l'autorizzazione è soggetta a condizioni o restrizioni relative alla sicurezza ed efficacia dell'utilizzo. La prima lista italiana di farmaci soggetti a triangolo nero conterrà 105 farmaci e sarà aggiornata mensilmente¹⁴.

In sintesi, si tratta per lo più di farmaci in merito ai quali gli studi di autorizzazione pre-market sono normalmente insufficienti per identificare tutti i potenziali effetti avversi. Si pensi, ad esempio, alla necessità di monitorare costantemente i farmaci biologici durante la fase post-autorizzazione per una continua verifica del favorevole rapporto rischio-beneficio. In questo caso, l'industria farmaceutica interessata a commercializzare il farmaco dovrebbe presentare all'EMA un piano di gestione del rischio e un programma di farmacovigilanza, includendo una descrizione dei potenziali profili di sicurezza associati al farmaco, come ad esempio la questione dell'immunogenicità¹⁵. Si pensi anche all'emergere delle questioni regolatorie che contraddistinguono il rapporto tra farmaci biologici e i loro biosimilari, laddove esistenti. Soprattutto con riferimento ai biologici di più recente produzione, e cioè la categoria degli anticorpi monoclonali e i loro biosimilari (attualmente non ancora in commercio ma già in fase di produzione), emerge con evidenza la necessità di ricevere informazioni e *feedback* ad hoc per ogni singolo farmaco, dati i delicati profili che potrebbero differenziare il livello di rischio inerente l'anticorpo monoclonale biologico, già sperimentato e somministrato su un vasto numero di pazienti, e il suo eventuale biosimilare¹⁶, soprattutto qualora quest'ultimo

¹⁴La notizia è apparsa anche sul giornale *La Repubblica* del 27 aprile 2013.

¹⁵In generale con questo termine si indica la capacità di una molecola di stimolare una risposta immunitaria da parte dell'organismo. Questa reazione provocata dalla molecola contenuta nel farmaco non è una reazione 'standard', poiché essa varia in base a molti altri fattori, tra i quali, ad esempio, le modalità di somministrazione, le quantità somministrate e le stesse caratteristiche genetiche del paziente.

¹⁶Si tratta di differenze intrinseche alla specifica struttura molecolare caratterizzante i farmaci di natura biologica rispetto a quelli a sintesi chimica e alla conseguente incidenza del processo di produzione di biologico e biosimilare, il quale pur essendo, appunto, 'simile' e non identico, non potrà mai garantire

¹¹Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in *GU L* 348/74 del 31 dicembre 2010.

¹²Regolamento di esecuzione (UE) n. 198/2013 della Commissione del 7 marzo 2013 relativo alla selezione di un simbolo che identifichi i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio supplementare, in *GU L* 65/17 dell'8 marzo 2012.

¹³Il *consultation paper* è disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012_11_09_pb_black.pdf.

sia utilizzato per un'indicazione rilasciata dalle autorità regolatorie per estrapolazione e non direttamente sperimentata.

Il simbolo dovrà, quindi, comparire sia sul riassunto delle caratteristiche del prodotto che sul foglietto illustrativo e sarà accompagnato da una frase esplicativa aggiuntiva, che spieghi che il farmaco è oggetto di ulteriori controlli.

I tempi entro i quali le industrie farmaceutiche dovranno adottare il simbolo sono variabili: in base all'art. 2 del Regolamento 198/2013, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci sopra elencati concesse prima dell'1 settembre 2013 inseriranno il simbolo nero a partire dal 31 dicembre 2013, a meno che esse non chiedano alle competenti autorità la concessione di un periodo di tempo più lungo, qualora dimostrino che il rispetto della data può compromettere la regolare fornitura di quantitativi adeguati del medicinale. Per quanto riguarda, invece, le scorte di medicinali per uso umano prodotti, imballati ed etichettati prima dell'1 gennaio 2014 e privi del simbolo nero nel foglietto illustrativo, possono continuare ad essere commercializzate, distribuite, dispensate, vendute e utilizzate fino al loro esaurimento.

Il sistema appena delineato pare raggiungere l'obiettivo di intensificare la farmacovigilanza per quelle categorie di farmaci più innovative, ma sicuramente più critiche sotto il profilo del rischio intrinseco. Tuttavia, emergono alcuni dubbi in merito alla tutela effettiva garantita dall'avvertenza in parola nel caso in cui i farmaci siano ad esclusivo uso ospedaliero. In questo contesto, infatti, ci si può domandare se – in presenza di biosimilari con obbligo di sorveglianza rafforzata e di biologici che ne siano esonerati – possa essere compatibile con il principio di precauzione la strutturazione di gare pubbliche che impongano la coesistenza in un medesimo lotto di medicinali che, almeno inizialmente, non sembrano assicurare uno stesso livello di sicurezza, obbligando così ad un loro acquisto alternativo. Inoltre, se un farmaco è somministrato per infusione (previa preparazione da parte del personale infermieristico) al paziente, difficilmente quest'ultimo avrà una visione diretta dell'etichetta e della confezione. In questi casi spetterà al medico fare da 'ponte' tra le informazioni che le case farmaceutiche devono necessariamente riportare ed il destinatario finale del prodotto. L'intervento dello specialista diventa, pertanto, indispensabile passaggio per colmare il gap informativo sulla sicurezza dei prodotti impiegati. I principali attori della decisione terapeutica, in definitiva, sono il professionista medi-

co e il paziente e la relazione che si instaura tra i due deve essere informata ai principi di trasparenza, chiarezza e completezza delle informazioni. Ciò sarà necessario, a maggior ragione, qualora il medico intenda somministrare il biosimilare di un anticorpo monoclonale con triangolo nero, pur in presenza di un *originator* che ne sia privo, in ragione di un pregresso e ampio utilizzo che renda più prevedibili e gestibili gli eventuali rischi¹⁷.

4. Conclusioni

Il simbolo nero che le case farmaceutiche sono ora tenute ad apporre sulle confezioni di farmaci soggette a monitoraggio addizionale (per esempio, i vaccini di origine biologica come quelli contro la meningite; i derivati dal plasma; quelli contenenti un nuovo principio attivo approvato dopo il 2011, etc) è in linea con le nuove politiche europee in materia di sicurezza dei prodotti, volte ad incentivare una gestione proattiva del rischio. La stessa ratio è sottesa, per esempio, all'obbligo per l'industria farmaceutica di presentare un piano di gestione del rischio (EU-RMP) nell'ambito del quale descrivere le attività di farmacovigilanza, di routine o addizionali poste in essere dalla singola compagnia farmaceutica.

Lungi dal voler essere sinonimo di farmaco pericoloso, il triangolo nero è volto, dunque, ad incentivare pazienti e operatori sanitari ad identificare e comunicare alle autorità competenti ogni reazione avversa, nei modi che, peraltro, dovranno essere indicati in etichetta. Se, infatti, si considera la specifica misura in parola da una prospettiva più generale, essa appare come una nuova misura precauzionale, funzionale e sinergica all'obiettivo dell'Unione europea di promuovere lo sviluppo di innovazioni responsabili in tutti i settori e in particolare in quello della salute pubblica (Von Schonberg, 2011 e 2013).

Bibliografia

- Brownsword R (2004), What the world need now: techno-regulation, human rights and human dignity, in Brownsword R, *Human Rights*, Oxford, Hart Publishing, 203-234.
- Brownsword R (2008), *Rights, regulation, and the technological revolution*, Oxford, Oxford University Press.
- Guerra G (in corso di pubblicazione), *La tutela della libertà terapeutica nella prescrizione di medicinali: spunti di analisi*

la perfetta replicabilità tra i farmaci biologici, a differenza di quanto invece avviene per i farmaci chimici. Per approfondimenti cfr Massimino 2012 e 2013; e Guerra, 2013.

¹⁷A tale proposito, in ambito statunitense vige la cosiddetta *learned intermediary doctrine*, in base alla quale il dovere di avvertenze della casa farmaceutica è soddisfatto se quest'ultima ha comunicato le informazioni al medico, piuttosto che al consumatore finale. Si presume, infatti, che lo specialista sia nella posizione migliore per capire, valutare e trasmettere le informazioni, con le modalità più comprensibili e idonee, per quel specifico paziente che ha in cura.

comparatistica sul caso dei farmaci biologici e biosimilari, Mimeo, di prossima pubblicazione in 'Salute Persona Cittadinanza'.

Hancher L (2010), The EU pharmaceutical market: parameters and pathways, in Mossialos E, Permanand G, Baeten R, Hervey TK (a cura di), *Health systems governance in Europe*, Cambridge, Cambridge University Press, 635.

Kramer (2007), Combination products: challenger and progress, *J Biolaw & Bus*, 10: 3.

Massimino F (2012) Farmaci biologici e biosimilari e tutela della salute e della concorrenza, in *Diritto industriale*, Milano, Ipsoa, 328.

Massimino F (2013), La responsabilità nella prescrizione dei

farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi, *Danno e responsabilità*, Milano, Ipsoa, 5.

Permanand G, Mossialos E, McKee M (2006), Regulating medicines in Europe: the EMEA, marketing authorisations, transparency and pharmacovigilance, *Clin Med*, 6 (1): 87-90.

Von Schomberg R (2011), Introduction, in Von Schomberg R (a cura di), *Toward responsible research and innovation in the information and communication technologies and security technologies fields*, Luxemburg, Publications Office of the European Union, 7-16.

Autore per la corrispondenza

Giorgia Guerra, giorgia.guerra@mail.com