

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITA' DI BOLOGNA

**SCUOLA DI FARMACIA, BIOTECNOLOGIE E SCIENZE
MOTORIE**

CORSO DI STUDIO IN FARMACIA

Tra segretezza e trasparenza.

Le posizioni di ema, industria farmaceutica e mediatore europeo alla luce delle nuove politiche in materia di tutela di know-how e trade secrets nell'imminente obbligo di pubblicazione dei trials clinici

Tesi di laurea in Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche

Tesi compilativa

Presentata da:
Giorgia D'Orazio

Relatore:
Chiar.ma Prof. Patrizia Rampinelli

Matricola n°
0000277049

Anno accademico
2016-2017

PROLOGO

CAPITOLO 1

1) Introduzione

1.1. Proposta di Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio sulla protezione del know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate contro l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione illeciti.

1.2. Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio sulla protezione del know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate contro l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione illeciti.

1.3 L'Accordo TRIPs

1.4 Definizione di know-how e segreti commerciali

1.5 Legislazione italiana in materia di tutela dei segreti commerciali.

CAPITOLO 2

2) Introduzione

2.1 L'EMA. Descrizione e funzioni

2.2 Policy 070

2.3 Common technical document

2.4 Caso Abbvie

CAPITOLO 3

3) Introduzione

3.1. Sperimentazione clinica

3.2. Sperimentazione clinica pediatrica

3.3. Regolamento 536/2014

3.4 Opinioni.

CONCLUSIONI

INTRODUZIONE

Nel contesto economico attuale il patrimonio immateriale rappresenta un bene da tutelare e mantenere segreto con il fine di ottenere un vantaggio competitivo. Le informazioni di natura commerciale o tecnologica provenienti dall'esperienza, dagli studi, dalle prove assumono un grande valore che non sfugge a chi le detiene e si riflette nella decisione dei legislatori di promulgare leggi a favore della tutela. Nell'ambito del progetto "Unione dell'innovazione" che si colloca nella strategia "Europa 2020"¹ la Commissione dopo un lungo e faticoso lavoro ha promulgato la Direttiva 943/2016 in materia di protezione dei segreti commerciali tracciando delle linee guida valide per tutti i Paesi aderenti all'Unione. Questo orientamento aiuta in primis le medie e piccole imprese dove il segreto commerciale assume una grande rilevanza avendo queste una minore disponibilità finanziaria per poter usufruire di altri mezzi di tutela della proprietà intellettuale. Rendendo omogenea la legislazione in materia a beneficiare sono anche il commercio e la cooperazione transfrontaliera. La Direttiva permette di fare luce sulla terminologia, ovvero "segreto commerciale", "informazioni segrete", "informazioni commerciali riservate" o "know-how segreto" possono essere considerate sinonimi e quindi tutte le informazioni segrete, aventi valore economico in quanto segrete e opportunamente tutelate dal proprietario rientrano nel perimetro della tutela offerta dal legislatore europeo. E' bene specificare che non si tratta di un diritto esclusivo, ed è questa la differenza sostanziale con gli altri diritti di proprietà intellettuale, poiché può essere ottenuto lecitamente attraverso, ad esempio, il "reverse engineering". Non bisogna arrivare agli anni 2000 per attribuire l'idoneo valore al segreto commerciale o know-how. Infatti le industrie e i governi già da tempo avevano compreso l'importanza dell'informazione segreta, che non è nota o poco accessibile e hanno promosso vari tentativi per proteggerla. Al fine di comprendere tutto il percorso che ci ha portati fin qui è opportuno ricordare il primo tentativo di armonizzazione, ovvero l'Accordo TRIPs, stipulato nel 1994 a cui aderirono a suo tempo Europa, Stati Uniti, Giappone e altri Paesi industrializzati. L'Accordo ha fallito il tentativo di armonizzazione che si era prefissato ma ha posto le basi per la tutela del segreto commerciale. Infatti ha enunciato delle norme e dei principi a cui gli Stati partecipanti erano tenuti ad uniformare le proprie leggi nazionali. In Italia il recepimento avviene mediante l'art.6 bis della legge invenzioni e nel 2005 con gli art.98-99 del Codice dei diritti di Proprietà industriale, fornendosi quindi di un mezzo per la tutela della proprietà intellettuale. L'industria farmaceutica è un settore che poggia le proprie basi su ricerche e prove per ottenere un prodotto innovativo che permetta la cura o il trattamento di una patologia e ottenere un miglioramento della qualità della vita del cittadino. Dai primi studi su un composto chimico al medicinale che viene venduto in farmacia trascorrono circa 10-15 anni, anni caratterizzati da prove ed esperimenti che si rivelano spesso infruttuosi. Le stringenti norme internazionali in materia di

sperimentazione clinica sono caratterizzate da fasi distinte necessarie a valutare prima la tossicità sull'animale e poi gli effetti di farmacocinetica e farmacodinamica sull'uomo. Un medicinale che esce da un'azienda risponde a requisiti di efficacia e di affidabilità e nella valutazione del rapporto di rischio/beneficio il secondo è preponderante. Negli anni di studio il rischio dell'acquisizione illecita di informazioni commerciali riservate è un problema ben conosciuto in quest'ambito. Dati alla mano dimostrano che il settore farmaceutico è quello che subisce maggiormente la pratica scorretta dello spionaggio da parte di un competitor. La più che legittima necessità di proteggere le informazioni commerciali riservate dalle quali si può trarre un vantaggio competitivo si scontrano con la necessità ugualmente legittima del cittadino di conoscere i dati che hanno portato alla commercializzazione del medicinale che utilizzano. Dal 2010 l'EMA, l'Agenzia Europea dei Medicinali, aveva posto dei veti sulla diffusione dei dati provenienti da clinical trials. Il cambio di rotta della politica adottata avviene in seguito al contenzioso tra l'EMA e un'organizzazione di ricerca, la Nordic Cochrane Centre. E' necessario l'intervento del Mediatore Europeo che invita l'Agenzia a modificare la propria policy e a divulgare i dati richiesti dai ricercatori su due farmaci per la cura dell'obesità. La Policy EMA si colloca nel contesto del nuovo Regolamento sulla sperimentazione clinica 536/2014 e seguono entrambi il principio della trasparenza. L'EMA e il Parlamento europeo con le loro norme sono riusciti a trovare un equilibrio tra le posizioni antitetiche dei cittadini e delle aziende farmaceutiche? Inoltre l'Unione Europea ha raggiunto l'armonizzazione giuridica a cui aspirava?

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Il termine segreto commerciale indica l'insieme di dati, informazioni commerciali, informazioni o esperienze tecniche non note o difficilmente accessibili. Fin quando non sono rivelate mantengono il proprio valore economico e rappresentano un vantaggio concorrenziale per il proprietario. Nell'economia attuale a farla da padrone è l'innovazione, quindi l'idea, un bene immateriale che non ha i requisiti idonei alla brevettabilità ma necessita ugualmente di una protezione. Il problema inerente alla tutela dei segreti commerciali è stato discusso e affrontato già in passato dai governi delle maggiori potenze mondiali e dalle aziende, in particolar modo dalle industrie farmaceutiche. Il 15 aprile 1994 a Marrakech viene stipulato l'Accordo TRIPs (The Agreement on Trade Related Aspect of Intellectual Property Rights) tra Europa, Stati Uniti, Giappone e altri Paesi che è la prima forma di regolamentazione internazionale della protezione dei segreti commerciali e segna la nascita del WTO (World Trade Organization). Si occupa quindi di definire cosa sono i segreti commerciali nell'art. 39 e la loro tutela, oltre a definire delle linee guida per gli Stati aderenti²L'Accordo ha fallito il tentativo di armonizzazione delle norme nazionali perché ha introdotto delle regole contenenti un livello minimo standard di tutela a cui gli Stati devono uniformarsi e oltre a queste norme "cogenti" delle altre che gli Stati hanno il diritto di recepire ma non il dovere. La legislazione farraginoso inerente a questa materia è stata affrontata dall'Unione Europea attraverso la Proposta di Direttiva sulla protezione del know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate (segreti commerciali) contro l'acquisizione, l'utilizzo e la divulgazione illeciti. Da alcuni studi condotti nella Comunità Europea emerge che nel 2012 il 18% delle imprese ha segnalato furti di informazioni riservate e nel 2013 il 25%.³ In un mercato basato sulle conoscenze e le idee queste sottrazioni illecite causano un danno grave all'azienda che le detiene. In Europa infatti la maggior parte degli stati non è fornita di norme idonee alla tutela del segreto e la conseguenza è una difficile cooperazione transfrontaliera fra le imprese e i partner di ricerca. Emergono molte differenze riguardanti l'oggetto e le modalità della tutela. Paesi come Spagna, Grecia, Finlandia e Germania non hanno una definizione del segreto commerciale, mentre il diritto di Paesi come Italia, Lituania, Polonia, Portogallo e Svezia vietano l'acquisizione e l'utilizzo illeciti di segreti commerciali. Nei paesi di common law la Law of Confidence (Legge per la tutela della Riservatezza) sono oggetto di tutela tutti le informazioni riservate di natura tecnica, commerciale e personale. In Belgio e in Francia sono state redatte delle leggi che tutelano il legittimo detentore di informazioni commerciali riservate nei casi in cui un dipendente e un ex dipendente diffondano dati segreti. Emergono delle diversità anche sull'ampiezza della tutela :in alcuni stati i segreti commerciali sono ampiamente tutelati mentre in altri come Austria, Germania, Spagna la protezione è basata sulle norme sulla

concorrenza sleale. Invece nella maggior parte degli Stati membri vengono redatti accordi di riservatezza tra l'azienda e il dipendente e durante il rapporto di lavoro e successivamente per un periodo limitato. Inoltre si riscontrano orientamenti giudiziari differenti nel caso in cui l'acquisizione o l'utilizzo di un segreto commerciale ottenuto illegalmente avviene da parte di un terzo che ha agito in buona fede. Nel 2011 la Commissione Europea promuove uno studio sui segreti commerciali e sulle informazioni commerciali riservate nel Mercato interno dal quale emerge che su un campione di 537 società con sede in Europa, di cui 323 PMI, il 75% ritiene che i segreti commerciali siano fondamentali per la competitività e la crescita.⁴ L'acquisizione illecita di un'informazione commerciale segreta causa una perdita delle vendite del 56%, un aumento delle spese per l'azienda di circa il 44% per svolgere le indagini interne e per cause e processi (31%) e un aumento dei costi per la protezione (35%). Ad esempio il furto di segreti commerciali nel settore chimico determina per l'azienda una perdita fino al 30%. Chi è l'autore dei furti? Incrociando i dati raccolti è possibile stabilire una descrizione del soggetto che agisce soprattutto nel mondo della finanza ed è un dipendente o ex dipendente. Mentre per quanto riguarda il settore farmaceutico il rischio maggiore proviene dal diretto concorrente che può promuovere azioni di spionaggio. Le conseguenze negative per chi subisce un'acquisizione illecita del proprio segreto si riflettono anche nel danno all'immagine e nel vantaggio competitivo e viene disincentivata la cooperazione transfrontaliera. Da questi dati è possibile comprendere che un'impresa dovendo fronteggiare i vuoti legislativi in materia di protezione dei dati riservati dovrà destinare una fetta minore del proprio fatturato all'innovazione.⁵ Il lungo e difficile lavoro del Parlamento e della commissione europea ha portato alla Direttiva 943/2016 nella quale vengono definite le misure disponibili in caso di acquisizione, utilizzo, informazione dei segreti commerciali. L'obiettivo è stabilire uno standard minimo di protezione dei segreti commerciali in tutta Europa, permettendo agli Stati membri di istituire un livello di protezione maggiore. Infatti qualora il segreto commerciale venga utilizzato in paesi in cui il livello di protezione è basso, il rischio del furto è molto elevato. Una legislazione idonea in materia permette di aiutare soprattutto le PMI che si affidano al segreto commerciale poiché spesso non hanno i mezzi economici per proteggere le proprie informazioni con altri mezzi di tutela della proprietà intellettuale come i brevetti. La tutela giuridica ha il fine di proteggere l'investimento fatto dall'industria o dalle PMI nella produzione e sfruttamento del patrimonio immateriale ma anche per promuovere l'innovazione e per garantire quest'ultima viene stabilito che non esiste alcun diritto esclusivo sui segreti commerciali. Anzi, possono essere acquisiti lecitamente ad esempio attraverso il reverse engineering. La Direttiva mira a migliorare gli scambi commerciali nel mercato interno ma anche aumentare la fiducia delle imprese, dei ricercatori, dei creatori nell'innovazione collaborativa e quindi offrire una protezione e gli strumenti adeguati in caso di acquisizione illecita di segreti o

know-how. Nella proposta di Direttiva viene inoltre definito il segreto commerciale che viene equiparato a “informazione segreta”, “informazione commerciale riservata” o “know-how segreto”. Nel giugno del 2016 il Parlamento Europeo ha emanato la Direttiva 943/2016 in materia di tutela del know-how e delle informazioni commerciali riservate che deve essere recepita dagli Stati membri dell’UE entro il 9 giugno 2018. L’eccezione è rappresentata dall’Italia che con il Decreto Legislativo del 30 luglio 2005 si è fornita del Codice dei Diritti di Proprietà Industriale in cui agli articoli 98 e 99 vengono definiti i segreti commerciali e la loro tutela. Un aiuto in caso di contenziosi viene offerto anche dal Codice Civile e dal Codice Penale che prima dell’entrata in vigore del Codice dei Diritti di Proprietà Intellettuale era l’unico strumento di difesa nelle mani dell’azienda che subiva un’acquisizione illecita.

ACQUISIZIONE ILLECITA SEGRETI COMMERCIALI IN EUROPA.

CONSEGUENZE

Perdita delle vendite	56%
Aumento costi per indagini interne	44%
Maggiori spese per la protezione	35%
Aumento costi per negoziazione accordi	34%
Aumento costi per cause e processi	31%

PATRIZIA RAMPINELLI 10/11/17 15:34

Commenta [1]: METTERE LA TABELLA AL CENTRO E INGRANDIRLA

PROPOSTA DI DIRETTIVA EUROPEA IN MATERIA DI PROTEZIONE DI DATI SEGRETI

Le attività di ricerca e sviluppo nel settore della scienza e dell'innovazione giocano un ruolo importante in Europa. Il fine perseguito è rappresentato da un miglioramento della scienza che può essere sfruttato per ottenere un ritorno economico. Purtroppo, a differenza dei diretti concorrenti Stati Uniti e Giappone, mancano importanti investimenti da parte dei partner commerciali e di conseguenza viene meno l'introduzione di nuovi prodotti, processi, servizi e know-how. L'Unione europea ha attuato una nuova politica della ricerca e dell'innovazione nell'ambito del programma Europa 2020. La Commissione si è impegnata a creare un'Unione dell'innovazione per promuovere investimenti nel campo dell'innovazione e ridurre i costi legati alla frammentazione legislativa. L'ambizioso obiettivo di Europa 2020 è quello di investire il 3% del PIL in ricerca e sviluppo. Un ambiente favorevole all'innovazione dovrebbe promuovere investimenti nella ricerca e nello sviluppo da parte del settore privato, aumentando la collaborazione tra università e industria anche a livello transfrontaliero, realizzando un'innovazione aperta e rendendo possibile una migliore valutazione della proprietà intellettuale. Nella politica dell'innovazione rivestono un ruolo importante i diritti di proprietà intellettuale che sono degli strumenti in mano ad innovatori e creatori necessari per proteggere i risultati dei propri lavori di natura immateriale ma ha un campo di azione limitate. Durante i processi di ricerca e di sviluppo vengono prodotte una serie di informazioni tecniche e pratiche, nuove conoscenze, che hanno un ingente valore economico ma spesso non hanno i requisiti per essere tutelati dai diritti di proprietà intellettuale. Se questo patrimonio di conoscenze immateriale viene diffuso, ovviamente, perde il proprio valore. Nel linguaggio giuridico tutte quelle informazioni mantenute segrete che rappresentano un vantaggio competitivo sono definite "segreto commerciale", "informazioni segrete" o "know-how". Gli economisti ritengono che i segreti commerciali abbiano lo stesso valore della proprietà intellettuale. I segreti commerciali sono importanti soprattutto per le medie e piccole imprese che spesso non hanno né personale specializzato né risorse economiche per perseguire, gestire e proteggere la proprietà intellettuale. La distinzione fra segreto commerciale e proprietà intellettuale si evince dai differenti mezzi di protezione che sono a disposizione del detentore: risulta più difficile proteggere i segreti commerciali. Attualmente i beni di natura immateriale hanno assunto un ruolo importante nell'economia dell'Unione ma contemporaneamente i know-how sono oggetto in misura maggiore di acquisizione, utilizzo e diffusione illegali. Il rischio è che un segreto commerciale rubato può essere usato in paesi terzi per produrre merci che poi si trovano in concorrenza con merci prodotte nell'UE dal legittimo proprietario del segreto. Sicuramente il quadro giuridico disomogeneo nell'Unione

riguardante la difesa del know-how non promuove le attività di ricerca e sviluppo e non tutela le aziende detentrici del segreto.

RISULTATI DELLA CONSULTAZIONE DELLE PARTI INTERESSATE E VALUTAZIONI D'IMPATTO.

Consultazione pubblica⁶

L'iniziativa valuta differenti aspetti: l'importanza dei segreti commerciali per l'innovazione e la competitività delle aziende, il loro utilizzo, il quadro giuridico che li disciplina. Le seguenti valutazioni sono state fatte in base alle consultazioni con le parti interessate e a due studi esterni. Nel primo studio, pubblicato nel gennaio 2012, vengono analizzate le differenti legislazioni degli stati membri sulla tutela del segreto commerciale. Il secondo studio, datato maggio 2013, riguarda la protezione contro l'acquisizione fraudolenta del segreto commerciale e la loro tutela nell'UE e ha confermato che il sistema giuridico è farraginoso e propone dei mezzi di difesa poco chiari che quindi comportano rischi e costi che possono essere evitati. Le attività di ricerca e sviluppo sono fondamentali ai fini dell'innovazione ma per far fruttare il risultato di tali lavori è necessario armonizzare il quadro giuridico in materia. I pareri delle parti interessate sono stati raccolti in tre fasi. Nella prima fase, nel giugno 2012, la società civile, le industrie, il mondo accademico, si sono confrontati sul tema. Nella seconda fase, nel novembre 2012, è stata promossa un'indagine rivolta alle imprese Ue, comprese le medie e piccole imprese, che hanno rappresentato il 60% del campione. Il tema dell'indagine era l'utilizzo dei segreti commerciali e i rischi associati. Il 75% degli intervistati ritiene i segreti commerciali fondamentali per la crescita, la competitività, l'innovazione della propria azienda. Inoltre, negli ultimi dieci anni circa un intervistato su cinque ha dichiarato di aver subito un tentativo di appropriazione illecita all'interno dell'Ue e due intervistati su cinque hanno ravvisato un aumento del rischio dei furti. Due su tre hanno espresso parere favorevole all'introduzione di norme che regolino l'accesso ai segreti commerciali. Nella terza fase dello studio, dall'11 dicembre 2012 all'8 marzo 2013, i servizi della Commissione hanno condotto un'indagine pubblica riguardo le possibili opzioni politiche e i loro impatti e hanno ottenuto 386 risposte da parte di singoli cittadini degli stati membri e dalle imprese. Secondo 202 intervistati l'Ue dovrebbe occuparsi della tutela dei segreti commerciali ma le risposte di cittadini e imprese intervenuti nell'indagine sono in antitesi. Da una parte infatti ci sono i cittadini che non riconoscono ai segreti commerciali un'importanza centrale nell'ambito della ricerca e dello sviluppo di un'azienda. Dall'altra le imprese, secondo cui i segreti commerciali rivestono un ruolo di primo ordine per la competitività. Inoltre la maggior parte ritiene che le attuali norme a difesa dei segreti commerciali sono deboli e che le differenti norme degli stati membri causano un aumentato rischio di furti, meno

incentivi ad avviare attività di ricerca e sviluppo transfrontaliera, aumento dei costi per prevenire l'acquisizione illegittima di informazioni.

VALUTAZIONE D'IMPATTO

La valutazione d'impatto ha evidenziato le differenze delle norme a tutela del segreto commerciale tra i vari stati. Gli stati che definiscono i segreti commerciali e le misure a loro tutela sono pochi; non sono specificate le sanzioni in caso di furto; il calcolo del risarcimento del danno è spesso inadeguato dato che si parla di beni immateriali. Inoltre molti Stati non attuano misure di protezione delle informazioni durante le controversie giuridiche e questo è un fattore che scoraggia il detentore frodato ad intraprendere un'azione legale. Sono quindi emersi due principali problemi :

- a) Gli incentivi alle attività di innovazione a livello transfrontaliero non sono ottimali. Se i segreti commerciali non sono tutelati e quindi possono essere rubati, gli incentivi all'innovazione vengo meno perché : 1) ci si attende un ritorno economico maggiore e invece aumentano i costi per la tutela; 2) la condivisione di informazioni comporta un aumento del rischio di furto. Il 40% delle aziende eviterebbe di condividere i segreti commerciali dal momento in cui possono essere oggetto di acquisizione o utilizzo illecito ma questo impedisce la ricerca e l'innovazione aperta che invece richiedono condivisione e collaborazione con partner e altre imprese.
- b) Minore competitività. Gli stati membri hanno differenti norme giuridiche riguardanti la tutela dei segreti commerciali e le sanzioni in caso di furto.

La competitività delle imprese punta sul ruolo centrale dei segreti commerciali e pertanto devono essere adeguatamente protetti. Per ottenere questo sono state prese in considerazione varie opzioni.

- Mantenere lo status quo
- Informare riguardo i mezzi e le misure di tutela a disposizione.
- Uniformare le legislazioni nazionali nell'ambito civilistico per quanto riguarda l'illegittimità dell'appropriazione dei segreti commerciali (a le norme sui mezzi di ricorso e la tutela della riservatezza durante i procedimenti giudiziari devono essere stabiliti a livello nazionale).
- Uniformare le legislazioni nazionali nell'ambito civilistico circa l'illegittima appropriazione di segreti commerciali e circa la tutela della riservatezza durante i procedimenti giudiziari (oltre all'opzione 3)
- Uniformare le legislazioni nell'ambito penalistico, comprese le disposizioni relative alle pene minime, oltre alla convergenza in ambito civilistico (opzione 4)

In conclusione la valutazione d'impatto ritiene che l'opzione 4 sia la più idonea. Una legislazione uniformata in ambito civilistico consentirebbe alle imprese innovative di tutelare meglio le loro

informazioni. Inoltre se fosse assicurata la riservatezza durante i procedimenti giudiziari, sarebbero più incentivate a farne ricorso. Queste due azioni permetterebbero di aumentare il valore delle innovazioni, perché il rischio di appropriazione illecita verrebbe ridotto. Il mercato interno potrebbe trarne beneficio poiché le imprese e i ricercatori potrebbero utilizzare meglio le proprie idee innovative coinvolgendo altri partner privati nel settore della ricerca e dello sviluppo. La concorrenza non verrebbe limitata poiché non sono concessi diritti esclusivi e ogni impresa può acquisire indipendentemente le conoscenze protette dal segreto commerciale ad esempio attraverso la ricerca del segreto di fabbricazione. L'attuazione di questa direttiva quindi permetterebbe di ottenere maggiore competitività e crescita dell'UE.

ELEMENTI GIURIDICI DELLA PROPOSTA

L'articolo 114 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea prevede l'adozione di norme che armonizzino la legislazione nazionale se necessario per il buon funzionamento del mercato interno. La normativa proposta ha lo scopo di uniformare i mezzi di ricorso in tutto il mercato interno in caso di appropriazione illecita di segreti commerciali. Attualmente le norme nazionali a tutela dei segreti commerciali sono molto differenti ed impediscono un buon funzionamento del mercato interno. Le informazioni utili, ad esempio nuove sostanze, nuovi materiali, tecnologie potrebbero essere utilizzate, mantenendo la riservatezza, da differenti attori per usi differenti, permettendo agli inventori un ritorno economico. Il contesto giuridico attuale non invoglia i detentori dei segreti commerciali a promuovere attività commerciali transfrontaliere che dipendono dall'utilizzo di informazioni protette la fabbricazione in stabilimenti dell'Unione, la commercializzazione di beni o servizi basati sui segreti commerciali o la fornitura di beni/servizi a società di altri Stati membri. Infatti, se il segreto commerciale viene utilizzato in modo improprio in stati dove c'è un livello di protezione minore, si rischia la diffusione di merci costituenti reato. La direttiva proposta che tutela in modo omogeneo e chiaro i segreti commerciali ha lo scopo di aumentare la cooperazione transfrontaliera. La tutela proposta in modo chiaro da una parte riduce i rischi percepiti, dall'altra riduce in modo significativo i costi causati dalla disomogeneità giuridica e quindi promuovendo la condivisione di informazioni protette. Dall'indagine si è evinto che la frammentazione giuridica attualmente presente non permette alle aziende degli Stati membri di lavorare nelle medesime condizioni a discapito della competitività e dell'economia dell'UE.

L'art. 2 definisce il concetto di segreto commerciali. La definizione di segreto commerciale deve contenere tre elementi :

- 1- le informazioni devono essere segrete,
- 2- le informazioni, dato che sono riservate, hanno valore commerciale;
- 3- il detentore del segreto commerciale si impegna a mantenerle segrete.

Questa definizione è coerente con quella contenuta negli accordi TRIPS. La definizione di “detentore del segreto commerciale” contiene il concetto di legittimità del controllo del segreto commerciale come elemento fondamentale. Questo vuol dire che il segreto commerciale può essere difeso dal proprietario e dai concessionari. La definizione di “merci costituenti violazione” include la valutazione della proporzionalità ovvero, affinché la merce possa costituire violazione, la merce progettata, fabbricata o commercializzata a seguito di una condotta illecita deve beneficiare del segreto commerciale. Quando si ipotizza che una merce sia frutto di un reato è necessario procedere con una prova.

Il capo secondo stabilisce quando l’acquisizione, utilizzo, divulgazione di un segreto commerciale siano da considerare illeciti (articolo 3) autorizzando il detentore ad utilizzare i mezzi di tutela a propria disposizione. La condotta illecita si configura quando non c’è stato il consenso del detentore all’acquisizione. L’articolo 3 stabilisce anche che l’utilizzo di un segreto commerciale da parte di un terzo non direttamente coinvolto nell’acquisizione, utilizzo, divulgazione è illecito quando il terzo è a conoscenza della condotta illecita precedentemente avvenuta. L’articolo 4 stabilisce che la scoperta indipendente di un segreto commerciale (ad esempio reverse engineering) è una condotta lecita.

MISURE, PROCEDURE, MEZZI DI RICORSO.

Il capo terzo definisce le misure, procedure e mezzi di ricorso a disposizione del detentore per tutelare i segreti commerciali. Nella sezione 1 : L’articolo 7 prevede i tempi di prescrizione. L’articolo 8 impone agli Stati membri di mettere a disposizione alle autorità giudiziarie i mezzi per garantire la riservatezza dei segreti commerciali rivelati durante l’azione giudiziaria. Le misure devono comprendere : limitare l’accesso ai documenti prodotti dalle parti interessate o da terzi; limitare l’accesso alle udienze; ordinare alle parti o a terzi di preparare versioni non riservate dei documenti contenenti segreti commerciali e versioni non riservate delle decisioni giudiziarie. Queste misure devono essere applicate in modo proporzionato e non devono limitare il diritto delle parti ad essere ascoltati con equità. Le misure di riservatezza sono valide fino a quando le informazioni rimangono segreti commerciali, quindi sono applicabili sia durante le controversie sia quando è richiesto l’accesso agli atti giudiziari.

La sezione 2 prevede misure provvisorie e cautelari come il sequestro della merce che rappresenta una violazione. (articolo 9). Essa stabilisce anche equità e proporzionalità di tali misure (articolo 10).

La sezione 3 contiene le misure che possono essere adottate dopo la decisione sulla controversia. L'articolo 11 prevede il divieto di utilizzare, diffondere, commercializzare merci frutto di violazione e misure correttive che impongono all'autore della pratica fraudolenta di distruggere la merce illegale o consegnare al detentore legittimo tutte le informazioni in suo possesso relative al segreto commerciale acquisito illecitamente. L'articolo 12 garantisce l'equità e la proporzionalità delle misure descritte nell'articolo 11.

L'articolo 13 definisce il risarcimento del danno subito dal legittimo detentore del segreto commerciale.

L'articolo 14 autorizza gli organi giudiziari a pubblicare, su richiesta dell'attore, le decisioni relative alla controversia, tutelando il segreto commerciale.

La direttiva non contiene norme in materia di esecuzione transfrontaliera delle decisioni giudiziarie. In questo settore infatti si applicano le norme UE generali che consentono l'applicazione in tutti gli Stati membri di una sentenza del tribunale che vieta l'importazione in UE delle merci costituenti violazione.

SANZIONI, RELAZIONI, DISPOSIZIONI FINALI

Il capo IV prevede l'applicazione di sanzioni qualora non vengano rispettate le misure descritte al capo III al fine di garantire l'applicazione della normativa.

La direttiva è costituita da una serie di obblighi che devono essere recepiti nel diritto nazionale e ha come oggetto i segreti commerciali, un problema attinente alla proprietà intellettuale, già regolamentati a livello nazionale. Quindi non dovrebbe essere difficile per gli stati membri recepire tale normativa.

Proposta di Direttiva del parlamento e del consiglio europeo sulla protezione de know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate (segreti commerciali) contro l'acquisizione, l'utilizzo, la divulgazione illeciti.

Le imprese e gli istituti di ricerca non a scopo di lucro hanno compreso l'importanza di investire nella ricerca e nello sviluppo del capitale intellettuale che rappresenta il vero elemento di competitività rispetto alle imprese concorrenti. **Affinchè i risultati dei loro sforzi economici non vadano persi, le imprese utilizzano due strumenti di protezione. Il primo è rappresentato dal ricorso al brevetto, mentre il secondo è caratterizzato dall'impedire l'accesso alle informazioni riservate che sono rappresentate dal know-how.** Per know-how intendiamo una serie di informazioni tecniche e commerciali, piani marketing che viene protetta mediante la riservatezza. Le grandi, medie e piccole imprese si avvalgono dell'utilizzo di segreti commerciali e i brevetti per proteggere le loro innovazioni e per trarne ovviamente profitto. L'innovazione riveste un ruolo

centrale nell'elaborazione di nuove idee, di nuovi modelli commerciali, di nuove conoscenze che si creano durante le attività di ricerca e sviluppo. Dato che l'attività di ricerca può avvenire anche in collaborazione con altre imprese sia a livello comunitario che transfrontaliero è necessario l'utilizzo dei segreti commerciali per proteggere le informazioni riservate. Purtroppo i segreti commerciali a livello europeo rappresentano un sistema di protezione molto debole anche se i segreti commerciali rivestono un ruolo centrale nelle imprese innovative. Purtroppo sono estremamente suscettibili al rischio di appropriazione e di spionaggio. La legislazione europea riguardo tale tematica è farraginoso e questo comporta una reticenza da parte delle industrie ad investire in attività transfrontaliere non potendo sfruttare appieno le potenzialità dei segreti commerciali. Inoltre si ottengono minori introiti e un rallentamento della crescita economica e dell'occupazione.

Sono stati stipulati gli accordi TRIPS nell'Unione Europea che regolamentano alcuni aspetti dei diritti di proprietà intellettuale tra cui la protezione, l'utilizzo e la diffusione dei segreti commerciali. Gli stati appartenenti all'Unione Europea sono tenuti a rispettare tali accordi. Ma l'applicazione di questi risulta problematica poiché gli Stati membri sono dotati di leggi differenti riguardanti i segreti commerciali e la relativa tutela. Alcuni stati addirittura non hanno una definizione di segreti commerciali. Non essendo presente una legislazione omogenea risulta difficile stabilire quali azioni legali intraprendere in sede civile in caso di acquisizione fraudolenta o di furto di segreti commerciali. Inoltre è difficile stabilire quali misure adottare qualora un'azienda si sia appropriata di segreti commerciali in buona fede, salvo poi scoprire che erano stati acquisiti precedentemente in modo illecito. Le norme vigenti negli stati membri hanno orientamenti giuridici differenti riguardo la distruzione di merci prodotte attraverso il furto di segreti commerciali o il sequestro di documenti, file, informazioni, dati ottenuti illecitamente. Non viene inoltre quantificato in modo idoneo il risarcimento del danno subito poiché è difficile stabilire il valore di un bene immateriale. Inoltre non tutti gli stati assicurano il mantenimento della riservatezza dei segreti commerciali qualora venga intrapresa un'azione legale nei confronti del soggetto che ha acquisito illecitamente informazioni commerciali e quindi si è disincentivati ad intraprendere tale azione legale. Inoltre la differente tutela giuridica dei segreti commerciali nell'Unione europea disincentiva le aziende a promuovere attività di cooperazione con altre aziende europee o transfrontaliere quali la produzione e la fabbricazione, sia le attività di ricerca in collaborazione con altri istituti europei. Le aziende quindi non sono incentivate ad investire nell'innovazione anche perché questo comporterebbe dover sostenere ulteriori spese per proteggere i segreti commerciali. Vengono quindi favorite le aziende che producono ed immettono sul mercato prodotti frutto di acquisizioni di segreti commerciali in modo fraudolento. Sono facilitate le aziende extraeuropee che producono merci frutto di segreti commerciali rubati. E' fondamentale, attraverso leggi dell'Unione Europea, rendere omogenee le

norme nazionali per poter fare ricorso in caso di acquisizione, utilizzo e diffusione di segreti commerciali. Inoltre è importante stabilire anche una definizione di segreto commerciale valida per tutta l'Unione che comprenda tutte le informazioni di tipo tecnologico, commerciale e know-how che possono essere mantenute riservate. Mentre dovrebbero essere escluse tutte quelle informazioni già conosciute o quelle conoscenze tecniche già note acquisite dai dipendenti che riguardano lo svolgimento del proprio lavoro. Bisogna poi circoscrivere il campo di azione della tutela giuridica e stabilire le azioni che devono essere considerate acquisizione, utilizzo e diffusione dei segreti commerciali. La diffusione da parte di organi e istituzioni dell'Unione europea e da parte di organi e istituzioni nazionali di cui esse sono a conoscenza, rispettando gli obblighi sanciti dal regolamento CE 1049/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, non dovrebbero essere considerate delle diffusioni illecite. Le disposizioni di tale direttiva non dovrebbero creare alcun diritto esclusivo sul Know-how o sulle informazioni classificate come segreti commerciali. Quindi la scoperta indipendente di Know-how e segreti commerciali è possibile e i competitor del detentore del segreto commerciale possono cercare il segreto di fabbricazione di merci acquisite legalmente. Questa specificazione è fondamentale per preservare l'innovazione e la concorrenza. Il fine dei mezzi di protezione dei segreti commerciali e di tutte le iniziative di ricorso è quello di permettere un efficiente funzionamento del mercato interno per la ricerca e l'innovazione e gli strumenti di ricorso a disposizione devono essere adeguati e le autorità competenti devono riconoscere l'esatto valore del segreto commerciale rubato, la gravità del furto e dell'utilizzo fraudolento e le conseguenze di tale grave condotta. Inoltre le autorità giudiziarie preposte devono riconoscere e ponderare gli interessi delle parti in causa, di terzi e dei consumatori. Spetta agli organi giudiziari devono punire coloro che agiscono in malafede e presentano denunce palesemente false. Inoltre è importante che non venga limitata la libertà di informazione, né la denuncia di irregolarità. La tutela dei segreti commerciali non dovrebbe riguardare segreti commerciali che vengono rivelati per interesse pubblico. La normativa dovrebbe specificare un limite temporale entro cui il legittimo detentore del segreto commerciale, qualora quest'ultimo venga rubato o acquisito illecitamente, possa intraprendere azioni legali. Il rischio di perdere la riservatezza del segreto commerciale, durante un'azione giudiziaria, scoraggia il detentore dall'intraprendere le vie legali per tutelare i propri diritti, rendendo quindi i mezzi legali poco efficaci. E' opportuno difendere il diritto ad un processo equo ma al contempo tutelare la riservatezza del segreto commerciale oggetto della causa giudiziaria. Si potrebbe, ad esempio, limitare l'accesso alle prove e alle udienze e rendere pubblici solo gli elementi non riservati delle decisioni giudiziarie. Queste predisposizioni dovrebbero vale fino alla conclusione del processo, fino a quando le informazioni segrete non siano di dominio pubblico. L'acquisizione in modo fraudolento di segreti commerciali causa un danno inestimabile e irreversibile al legittimo

detentore, dato che, se fosse diffuso, sarebbe impossibile tornare alla situazione di partenza. Quindi sarebbe necessario stabilire delle misure d'urgenza per evitare l'acquisizione, la commercializzazione, la diffusione dell'oggetto del furto. Inoltre, è importante adottare misure per impedire un'ulteriore diffusione e utilizzo di segreti commerciali acquisiti illecitamente. Tali misure, se circoscritte in un determinato periodo di tempo, devono avere una durata tale da impedire al soggetto che ha acquisito illecitamente il segreto, di non avere vantaggi dall'utilizzo e diffusione di tali segreti. Ovviamente tali restrizioni non dovrebbero essere estese se c'è stata la rivelazione del segreto commerciale in oggetto. Un segreto commerciale rubato può essere utilizzato per produrre e vendere merci su tutto il territorio europeo causando un danno sia al legittimo detentore sia al mercato stesso. In questi casi, e se il segreto commerciale ha un'importanza significativa sulla qualità, sul prezzo del prodotto oppure riduce i costi o accelera la commercializzazione, è opportuno avvisare le autorità giudiziarie competenti affinché attuino misure restrittive come il ritiro dal commercio. Dato che il mercato è globalizzato è importante impedire l'importazione nell'Unione europea o l'immagazzinamento con l'intenzione di metterle in commercio. Invece di distruggere le merci è possibile eliminare le caratteristiche che ne hanno causato la violazione o destinarle ad organizzazioni no profit. Può verificarsi anche il caso in cui un soggetto acquisisce un segreto commerciale in buona fede salvo poi scoprire in seguito, ad esempio attraverso una notifica del legittimo detentore, che il segreto proveniva da fonti che stavano utilizzando il segreto in maniera illecita. Gli Stati membri dovrebbero prevedere una misura correttiva proporzionata a tale condotta come ad esempio un risarcimento che però non superi l'importo dei diritti che sarebbero stati dovuti se il soggetto interessato avesse ottenuto l'autorizzazione ad utilizzare il segreto in questione per il periodo di tempo per il quale l'utilizzo del segreto avrebbe potuto essere vietato dal suo detentore originario. Ovviamente qualsiasi condotta illecita che possa danneggiare i consumatori, anche se non inserita nella direttiva, deve essere sanzionata. L'acquisizione di segreti commerciali che avviene consapevolmente in modo illecito e i conseguenti utilizzo e diffusione, permettono di ottenere dei vantaggi. E' necessario quindi definire un adeguato risarcimento del danno per il legittimo detentore del segreto. L'importo del risarcimento da corrispondere alla parte lesa deve tenere conto della perdita del guadagno, del beneficio ottenuto dal soggetto che illecitamente ha acquisito il segreto commerciale e i danni morali subiti. Dato che si parla di beni immateriali di cui è difficile stabilire l'importo dell'effettivo danno subito, il risarcimento potrebbe essere calcolato, ad esempio, in base ai diritti che sarebbero stati dovuti al legittimo proprietario del segreto qualora l'autore della violazione ne avesse richiesto l'autorizzazione all'utilizzo. Lo scopo è quello di ottenere un risarcimento proporzionato al danno subito dal detentore del segreto commerciale e alle spese sostenute per individuare la violazione. E' necessario inoltre sensibilizzare l'opinione pubblica su questo

argomento al fine di evitare ulteriori violazioni rendendo pubbliche le sentenze a patto che non vengano rivelati segreti commerciali né che questa pratica incida sulla vita privata e sulla reputazione di persone fisiche. I mezzi di ricorso a disposizione delle aziende per difendersi dal furto di segreti commerciali devono essere conformi alle decisioni adottate dalle autorità giudiziarie. E' necessario che tali autorità dispongano di idonei poteri sanzionatori. Affinchè le misure di tutela dei segreti commerciali siano efficienti in tutti gli stati membri è necessario creare una rete di corrispondenti designati dagli Stati membri che permettano una diffusione di informazioni tra stati membri e tra stati membri e commissione. Inoltre la Commissione, assistita dall'osservatorio europeo sui diritti di proprietà intellettuale, deve verificare che la suddetta direttiva sia stata applicata in modo idoneo e che le misure adottate dai vari stati siano efficaci. La presente direttiva non viola i diritti fondamentali riconosciuti nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, nello specifico il diritto al rispetto della vita privata e familiare, il diritto alla protezione dei dati personali, la libertà di espressione e informazione, la libertà professionale e il diritto di lavorare, la libertà d'impresa, il diritto di proprietà, il diritto ad una buona amministrazione, l'accesso agli archivi e la tutela alla riservatezza delle imprese, il diritto ad un ricorso effettivo e ad un giudice imparziale e il diritto alla difesa. I dati personali di tutti i soggetti coinvolti nella controversia riguardante il furto, l'utilizzo, l'acquisizione di segreti commerciali devono essere protetti. La direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio regolano il trattamento dei dati personali. L'obiettivo della direttiva è garantire il buon funzionamento del mercato interno permettendo l'utilizzo di mezzi di ricorso in caso di acquisizione, utilizzo o diffusione illecita di segreti commerciali. Affinchè sia efficace, è necessario che sia realizzato dall'Unione e non dai singoli stati. L'Unione europea può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del Trattato sull'Unione europea. In base al principio di proporzionalità di cui al medesimo articolo, la direttiva non va al di là di quanto necessario per raggiungere tale obiettivo. Questa direttiva non ha il fine di stabilire norme armonizzate in materia di cooperazione giudiziaria, di competenza giurisdizionale, di riconoscimento e di esecuzione delle sentenze in materia civile e commerciale, né occuparsi della legge applicabile. Gli altri strumenti dell'Unione che regolano queste materie sul piano generale, devono rimanere applicabili anche nel settore disciplinato da questa direttiva. La presente direttiva non deve impedire l'applicazione del diritto in materia di concorrenza, nello specifico gli articoli 101 e 102 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea. Le misure restrittive contro il furto di segreti commerciali descritte in tale direttiva non devono limitare la concorrenza e le misure contro l'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione dei segreti commerciali descritte in questa normativa non devono compromettere l'applicazione di qualsiasi altra normativa pertinente in altri settori come i diritti di proprietà intellettuale, la tutela della vita privata, l'accesso ai documenti e il diritto contrattuale. Nel

caso in cui il campo di applicazione della direttiva 2004/48/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio e quello della presente direttiva si sovrappongono, la presente direttiva prevale in quanto *lex specialis*.

DIRETTIVA (UE) 2016/943 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO dell'8 giugno 2016 sulla protezione del know-how riservato e delle informazioni commerciali riservate (segreti commerciali) contro l'acquisizione, utilizzo e la divulgazione illeciti.⁷

Nell'attuale modello economico e industriale è riservato un ruolo di primo piano alle idee innovative, beni immateriali frutto di un lungo e oneroso lavoro da parte delle aziende. Industrie e piccole e medie imprese investono una fetta importante del proprio capitale nei processi di ricerca e di sviluppo per ottenere beni immateriali di grande valore. I brevetti e i diritti di proprietà intellettuale sono due mezzi offerti dal diritto per proteggere i beni immateriali, ma il loro campo d'azione non è esteso ai segreti commerciali. Per porre rimedio a questo vuoto legislativo, la Commissione europea ha avanzato nel 2013 una proposta di direttiva per la tutela del know-how e nel giugno 2016 si è arrivati alla direttiva UE 2016/943 che dovrà essere recepita entro il 9 giugno 2018 dagli Stati membri. La direttiva è articolata in tal modo. Nell'articolo 2 viene definito segreto commerciale un'informazione che sia: 1) segreta, non nota o non facilmente accessibile; 2) abbia un valore commerciale in virtù della segretezza; 3) sia mantenuta segreta dal legittimo detentore. La direttiva descrive quali sono i metodi leciti di acquisizione, utilizzo, diffusione dei segreti commerciali e quali illeciti. Ad esempio l'acquisizione del segreto commerciale attraverso studi e ricerche è lecita, come è lecita mediante il processo di reverse engineering. Rientra nelle condotte illecite e punibili, l'acquisizione senza il consenso del detentore o attraverso copie di file o di documenti che contengono il segreto commerciale. La normativa inoltre invita gli Stati membri a definire un risarcimento di natura economica per il legittimo detentore derubato e danneggiato economicamente. Inoltre stabilisce misure cautelari per impedire la diffusione del materiale acquisito illecitamente e la distruzione di merce prodotta illegalmente. Ci sono delle eccezioni, ovvero la diffusione non è illecita quando è fatta nel diritto della libertà di informazione e di espressione o per denunciare una condotta scorretta.

Il Parlamento europeo e il Consiglio dell'Unione Europea, accogliendo la proposta della Commissione Europea, e osservando il Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114, emana la direttiva Ue 2016/943. Le imprese e gli enti di ricerca non commerciali investono sulla ricerca e sullo sviluppo per produrre conoscenze, innovazione, beni immateriali, che rappresentano un patrimonio di grande valore necessario per superare la concorrenza e utilizzano diversi mezzi per appropriarsi delle loro attività innovative quando il mercato non consente di sfruttare appieno gli investimenti fatti nella ricerca e nello sviluppo. Si servono quindi di diritti di proprietà intellettuale, di brevetti, di diritti sui disegni o modelli e il diritto d'autore. Un'altra tutela è rappresentata dalla protezione del know-how e delle informazioni commerciali che, se non divulgate e mantenute segrete, sono definite segreti commerciali. Per le

grandi imprese, ma soprattutto per le piccole e medie imprese, i segreti commerciali hanno la stessa importanza dei brevetti e delle forme di diritto della proprietà intellettuale. Le informazioni prodotte nei processi di ricerca e sviluppo sono numerose: sono conoscenze meramente tecniche, dati commerciali, piani aziendali che, rappresentando un valore e un mezzo per essere competitivi, vengono tutelate con la riservatezza. I segreti commerciali sono un mezzo in mano al detentore indispensabile per la competitività e per la ricerca, lo sviluppo e la capacità innovativa. Al contempo anche l'innovazione aperta è un mezzo per generare nuove conoscenze e permettere lo sviluppo di nuovi modelli commerciali basati sull'uso di idee create con processi di ricerca in collaborazione. La ricerca in collaborazione, come la cooperazione transfrontaliera, riveste un ruolo centrale ai fini del potenziamento delle attività di ricerca e di sviluppo delle grandi e piccole e medie imprese. Per poter sfruttare al meglio questo patrimonio di idee innovative è necessario creare delle condizioni idonee affinché ciò avvenga, ovvero limitare gli ostacoli alla cooperazione transfrontaliera, alla cooperazione e alla mobilità dei lavoratori. I segreti commerciali sono fondamentali per proteggere lo scambio di conoscenze tra le aziende e gli istituti di ricerca. Se da un lato viene riconosciuta la loro importanza, dall'altro l'attuale quadro giuridico europeo, non consente un'adeguata protezione degli stessi. Bisogna considerare che viviamo nell'epoca della globalizzazione, del sempre maggiore utilizzo delle tecnologie, del ricorso all'esternalizzazione. Quindi facilmente le imprese innovative possono subire pratiche illecite quali il furto di segreti commerciali, la violazione di obblighi di riservatezza, lo spionaggio economico sia all'interno dell'UE che all'esterno. L'acquisizione, l'utilizzo, la divulgazione di idee innovative riduce la competitività dell'azienda detentrici e vanifica gli sforzi e gli studi nel settore della ricerca e dell'innovazione. La legislazione disomogenea nell'ambito dei segreti commerciali disincentiva le aziende a promuovere attività transfrontaliere innovative e non permette di sfruttare appieno le potenzialità dei segreti commerciali come strumento per la crescita economica e per l'aumento dell'occupazione. Per limitare questo vuoto giuridico, sono stati stipulati gli accordi TRIPS per regolamentare i diritti di proprietà intellettuale. L'accordo TRIPS contiene norme riguardanti l'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione di segreti commerciali illeciti da parte di terzi che sono norme internazionali comuni. Tutti gli stati membri sono vincolati da tali norme. Ma all'interno degli stati membri dell'Unione Europea esistono enormi differenze riguardanti la definizione di segreti commerciali e la normativa riguardante l'acquisizione, l'utilizzo, la divulgazione illecita da parte di terzi. Inoltre esistono differenze riguardanti gli strumenti di tutela civile contro l'acquisizione, l'utilizzo, la divulgazione dei segreti commerciali da parte di terzi perché non in tutti gli stati membri sono disponibili ordini di cessazione e astensione contro terzi che non siano concorrenti del legittimo detentore del segreto commerciale. Infine non c'è un orientamento giuridico per quanto riguarda un terzo che ha acquisito in buona fede un segreto

commerciale, risultato poi rubato. Ci sono orientamenti giuridici differenti anche per quanto concerne la facoltà del legittimo detentore di scegliere tra la distruzione della merce prodotta da terzi che hanno acquisito illecitamente i segreti commerciali e la restituzione o distruzione dei file o dei documenti che contengono il segreto commerciale acquisito illegalmente. Poiché ci si riferisce a beni immateriali, è difficile stabilire un valore idoneo. Quindi è altrettanto difficile quantificare il danno subito dal detentore. Inoltre le norme nazionali non assicurano al detentore, in caso di denuncia, la riservatezza e in tal modo disincentivano una possibile azione legale. Emerge quindi un dato poco confortante, ovvero :la legislazione giuridica farraginosa comporta un livello di protezione disomogeneo dei segreti commerciali e quindi una frammentazione del mercato interno in questo settore e un indebolimento delle norme di tutela esistenti. Di conseguenza sono disincentivate le attività di ricerca transfrontaliere, l'esternalizzazione o gli investimenti in altri stati membri. Le aziende presenti negli Stati membri in cui vige una legislazione con una minore protezione dei segreti commerciali sono oggetto maggiormente di acquisizioni, utilizzo e divulgazione illecita di segreti commerciali. Questa situazione provoca ripercussioni negative sul mercato interno poiché viene destinato un capitale minore all'innovazione , mentre risulta oneroso investire nella tutela delle informazioni segrete. Inoltre favorisce la concorrenza sleale: all'acquisizione illecita potrebbe seguire la produzione e la diffusione di materiale illegale. I differenti livelli di protezione che si riscontrano negli Stati membri promuovono l'importazione di merci frutto di condotte illecite. Ai fini del corretto funzionamento del mercato interno è necessario quindi armonizzare le varie direttive, stabilendo azioni civili riparatorie in caso di acquisizione, utilizzo, divulgazione dei segreti commerciali. Questa norma dovrebbe garantire agli Stati membri di avere un livello di protezione anche maggiore dei segreti commerciali coerentemente con la direttiva europea. La presente direttiva non dovrebbe interferire con le norme europee o nazionali che prevedono la divulgazione di informazioni segrete al pubblico o alle autorità pubbliche, né dovrebbe impedire alle autorità pubbliche di svolgere la propria funzione e diffondere informazioni rilevanti per la popolazione. Questa direttiva comprende le norme sulla divulgazione da parte di autorità e istituzioni di informazioni connesse alle imprese, conformemente al regolamento CE n. 1049/2001 del Parlamento e del Consiglio, al regolamento CE n. 1367/2006 del Parlamento europeo e del consiglio e alla direttiva 2003/4/CE del Parlamento europeo e del consiglio oppure ai sensi delle norme relative all'accesso del pubblico ai documenti o agli obblighi di trasparenza da parte delle autorità pubbliche nazionali. La presente direttiva dovrebbe permettere alle parti sociali di stipulare accordi collettivi, dove previsti dal diritto del lavoro, per quanto concerne l'obbligo di non rivelare il segreto commerciale e le eventuali conseguenze in caso di violazione di tale obbligo. Inoltre non deve pregiudicare la libertà di mobilità dei lavoratori prevista dal diritto dell'Unione, né tantomeno la

libertà di stipulare accordi tra datori di lavoro e dipendenti riguardo la concorrenza in conformità del diritto applicabile. E' necessario stabilire una definizione di segreti commerciali che comprenda know-how, informazioni commerciali e informazioni tecnologiche quando esiste un legittimo interesse a mantenerle riservate e una legittima aspettativa circa la tutela della riservatezza. Inoltre, tali informazioni per rispondere al requisito di segreto commerciale, dovrebbero avere un valore commerciale effettivo o potenziale. Si ritiene che tali informazioni abbiano un valore commerciale se vengono acquisite, utilizzate e divulgate illecitamente e causano un danno economico al legittimo detentore. Le informazioni note o facilmente accessibili ai dipendenti dell'azienda o le informazioni di processi routinari o le competenze acquisite durante il lavoro non possono considerarsi segreti commerciali, né essere protetti come tali. Soprattutto bisogna distinguere i casi in cui la protezione del segreto commerciale è lecita dai casi in cui l'acquisizione, l'utilizzo e la diffusione di informazioni commerciali sono illegali. Per tutelare l'innovazione e la concorrenza, le norme contenute nella direttiva non creano alcun diritto esclusivo sui segreti commerciali protetti. Quindi si può giungere alla conoscenza del segreto commerciale attraverso gli studi e la ricerca. Ad esempio l'ingegneria inversa di un prodotto acquisito lecitamente, dovrebbe essere considerata legale, salvo ove diversamente convenuto mediante contratto. La libertà di stipulare tali pattuizioni contrattuali può essere limitata dalla legge. Esistono alcuni settori in cui l'innovazione è stata protetta alla stregua dei segreti commerciali, dove non era possibile utilizzare altri mezzi di tutela. Alcune normative nazionali si occupano di concorrenza sleale e quindi di casi simili. In questa direttiva non viene affrontato questo tema, ma sarebbe opportuno che la Commissione europea se ne occupasse. L'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione dei segreti commerciali da parte dei rappresentanti dei lavoratori ai fini dell'informazione e della consultazione dovrebbero essere leciti. Ovviamente devono essere rispettati gli obblighi di riservatezza e le limitazioni all'utilizzo di segreti commerciali come stabilito dal diritto dell'Ue e degli stati membri. La tutela dei segreti commerciali, però non può impedire il diritto all'informazione e limitare l'esercizio della libertà di espressione, che comprende la libertà e il pluralismo dei media come sancito dall'articolo 11 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, in particolare per quanto riguarda il giornalismo di inchiesta e la protezione delle fonti giornalistiche. I mezzi di tutela dei segreti commerciali non devono impedire le denunce di irregolarità e quindi la tutela non deve estendersi ai casi in cui il segreto commerciale viene rivelato per interesse pubblico, quindi se collegato a condotte scorrette. Le misure e i mezzi di tutela dei segreti commerciali hanno lo scopo di migliorare il funzionamento del mercato interno per la ricerca e l'innovazione, disincentivando l'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione dei segreti commerciali. Le misure adottate non devono compromettere i diritti e le libertà fondamentali e l'interesse pubblico, come la pubblica sicurezza, la sanità pubblica, la tutela dell'ambiente, la tutela

dei consumatori e non devono impedire la mobilità dei lavoratori. Quindi le misure, i mezzi e gli strumenti di tutela sono definiti in modo tale da garantire alle autorità competenti di tener conto di fattori quali il valore del segreto commerciale, la gravità dell'azione che ha portato all'acquisizione, utilizzo e diffusione del segreto commerciale e le conseguenze di tale condotta. E' inoltre necessario garantire che le autorità giudiziarie abbiano la capacità di ponderare gli interessi delle parti in causa, e dove previsto, dei consumatori. Le misure di tutela dei segreti commerciali devono essere attuate in maniera idonea ovvero non possono essere usate per perseguire intenti illeciti. Quindi l'autorità giudiziaria deve avere la possibilità di perseguire i soggetti che presentano denunce infondate con l'obiettivo, ad esempio, di ritardare o impedire l'accesso del convenuto al mercato o di creare un clima intimidatorio nei suoi confronti. Nell'interesse della certezza del diritto e considerando che i legittimi proprietari, consapevoli del valore economico dei segreti commerciali in loro possesso, possano tutelarli al meglio al meglio, è necessario limitare nel tempo, la possibilità di avviare azioni per la protezione dei segreti commerciali. Il diritto nazionale dovrebbe specificare in maniera chiara i tempi entro cui è possibile intraprendere un'azione legale. Spesso il detentore commerciale evita di intraprendere un'azione legale perché non ritiene tutelata la riservatezza del segreto commerciale durante un procedimento giudiziario. Quindi è necessario stabilire delle misure di protezione del segreto commerciale durante tali procedimenti giudiziari. La tutela così realizzata deve restare in vigore dopo la conclusione del procedimento giudiziario e fino a quando le informazioni protette non sono di dominio pubblico. La presente normativa deve limitare a pochi soggetti l'accesso alle prove e alle udienze e devono stabilire la possibilità di pubblicare solo elementi non riservati delle decisioni adottate in ambito giudiziario. Tra i soggetti autorizzati devono essere presenti una persona fisica per ciascuna delle parti in causa e i rispettivi avvocati. Inoltre, se del caso, altri rappresentanti adeguatamente qualificati ai sensi del diritto nazionale per difendere, servire, rappresentare gli interessi di una parte nel procedimento giudiziario di cui alla presente direttiva, tutti devono avere accesso alle prove e alle udienze. L'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione di un segreto commerciale causa un enorme danno al detentore dal momento in cui non è più possibile tornare al punto di partenza. E' necessario quindi stabilire delle misure provvisorie rapide ed efficaci per porre subito fine all'acquisizione, utilizzo e divulgazione illecita di segreti commerciali. Queste misure devono essere attuabili prima di una decisione sulla controversia. In alcuni casi, dovrebbe essere consentito all'autore della violazione, dopo aver offerto delle garanzie, di continuare ad utilizzare il segreto commerciale, nello specifico se il rischio che possa diventare di pubblico dominio è limitato. Deve essere possibile richiedere garanzie di un livello sufficiente a coprire i costi e il danno causato al convenuto da una domanda infondata, in particolare nei casi in cui un ritardo causerebbe un danno irreparabile al legittimo detentore di un segreto commerciale. Per il motivo di cui sopra, è necessario

definire delle misure definitive con lo scopo di impedire la divulgazione e l'utilizzo illeciti di segreti commerciali. Affinchè tali provvedimenti siano efficaci, la loro durata, se le circostanze richiedono una durata nel tempo, deve essere sufficiente ad eliminare qualsiasi vantaggio che il terzo avrebbe potuto ottenere dall'acquisizione, utilizzo, divulgazione del segreto commerciale. Ovviamente queste misure non sono attuabili se il segreto diventa di dominio pubblico per ragioni non imputabili al convenuto. Il segreto commerciale può essere utilizzato illegalmente per produrre una merce o dei suoi componenti, che potrebbe essere diffusa in tutto il mercato interno, causando danni al legittimo detentore e malfunzionamento del mercato interno. In questi casi e se il segreto commerciale esercita un'importante influenza sul prezzo e sul valore della merce frutto di acquisizione illecita, è necessario mettere le autorità giudiziarie nella condizione di poter decidere il ritiro o impedire l'immissione in commercio di tali prodotti. Se ci sono altre opzioni rispetto alla distruzione della merce, è possibile attuarle. Ad esempio questi prodotti possono essere destinati ad enti benefici. E' possibile che il soggetto abbia acquisito in buona fede il segreto commerciale, salvo poi scoprire che la sua conoscenza proveniva da fonti che stavano usando o divulgando illecitamente il segreto. Al fine di stabilire una pena proporzionata al danno, la norma dovrebbe prevedere la possibilità di erogare un risarcimento alla parte lesa. Tale risarcimento non dovrebbe superare l'importo dei diritti dovuti qualora il soggetto interessato avrebbe ottenuto l'autorizzazione ad utilizzare il segreto commerciale in questione per il periodo di tempo durante il quale l'utilizzo del segreto avrebbe potuto essere vietato dal detentore originario. Tuttavia, qualora l'utilizzo del segreto commerciale costituisse una violazione della legge diversa da quella prevista nella direttiva, tale utilizzo illecito non dovrebbe essere permesso. Al fine di impedire che un soggetto che ha acquisito, utilizzato e divulgato segreti commerciali illecitamente, possa trarre beneficio da tale condotta, è necessario stabilire un risarcimento proporzionale al danno subito. Tale risarcimento deve tenere conto delle mancate chances di profitto e dei danni morali arrecati al detentore del segreto commerciale. Poichè è difficile stabilire un valore per i beni immateriali, l'importo del risarcimento potrebbe essere desunto da elementi quali l'importo dei diritti che sarebbero stati dovuti al legittimo proprietario qualora l'autore dell'illecito avesse deciso di acquistarli. Bisogna prevedere un risarcimento, non per un fine punitivo, ma per garantire al legittimo proprietario un risarcimento per le spese sostenute per difendersi e per quelle sostenute nella ricerca e negli studi. La presente direttiva non dovrebbe impedire agli Stati membri di definire nelle proprie norme una limitazione delle responsabilità dei dipendenti per i danni causati involontariamente. Per disincentivare l'acquisizione, l'utilizzo, la diffusione illecita di segreti commerciali e per sensibilizzare l'opinione pubblica sarebbe necessario diffondere le sentenze anche mediante pubblicità a grande diffusione rispettando la privacy dei soggetti interessati e senza la divulgazione di segreti commerciali. Affinchè le misure, i mezzi e gli

strumenti di tutela siano efficaci, è necessario che le autorità giudiziarie abbiano a disposizione idonei poteri sanzionatori. Per facilitare l'applicazione di tale direttiva, è necessario prevedere sistemi di cooperazione e scambio di informazioni tra gli Stati membri e tra gli Stati membri e la Commissione. Inoltre per verificare che le misure e gli strumenti di protezione siano efficaci, la Commissione, assistita dall'Ufficio dell'Unione europea per la proprietà intellettuale, dovrebbe esaminare l'applicazione della direttiva e le misure nazionali attuate. E' importante ricordare che la presente direttiva rispetta i diritti fondamentali e i principi riconosciuti dalla Carta, nella fattispecie il diritto al rispetto della vita privata e familiare, il diritto alla protezione dei dati personali, la libertà di espressione e informazione, il diritto ad una buona amministrazione e in particolare l'accesso ai fascicoli rispettando la riservatezza commerciale, il diritto a una tutela effettiva e ad un processo equo e il diritto alla difesa. Inoltre è fondamentale che venga rispettata la tutela dei dati personali. La direttiva 95/46/ce del Parlamento europeo e del Consiglio regola il trattamento dei dati personali effettuato negli stati membri nel contesto della presente direttiva e i cui dati personali e sotto la vigilanza delle autorità competenti degli stati membri, in particolare delle autorità pubbliche indipendenti designate dagli stati membri. La presente direttiva non dovrebbe pregiudicare i diritti e gli obblighi stabiliti dalla direttiva 95/46/CE in particolare i diritti della persona interessata ad accedere ai propri dati personali che sono oggetto di trattamento e di ottenere la rettifica, la cancellazione o il congelamento dei dati completi o inesatti, e se del caso, l'obbligo di trattare i dati sensibili conformemente all'art. 8, par. 5, della direttiva 95/46/CE. L'obiettivo della direttiva è garantire il buon funzionamento del mercato interno e quindi la possibilità di utilizzare dei mezzi di ricorso validi in tutta l'Unione europea. Per tale motivo è necessaria una norma comunitaria al di sopra delle norme nazionali. L'Unione europea può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del Trattato dell'Unione europea. Ma tale direttiva non ha il fine di armonizzare le norme in materia di cooperazione giudiziaria, di competenza giurisdizionale, di riconoscimento ed esecuzione delle sentenze civili e commerciali, né di occuparsi del diritto applicabile. Non è compito di tale direttiva impedire l'applicazione del diritto in materia di concorrenza, in particolare gli articoli 101 e 102 de trattato sul funzionamento dell'Unione europea. I mezzi e le misure descritti nella direttiva non dovrebbero limitare la concorrenza con modalità contrarie a quanto sancito dal Trattato sul funzionamento dell'Unione europea. La presente direttiva non deve limitare l'applicazione di qualsiasi altra pertinente normativa in altri settori, incluso il diritto di proprietà intellettuale e il diritto contrattuale. Tuttavia se l'ambito di applicazione della direttiva 2004/48/CE del Parlamento europeo e del Consiglio si sovrappongono, prevale questa direttiva in quanto *lex specialis*. Conformemente all'articolo 28, par 2 del Regolamento CE n. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, il garante europeo della protezione dei dati è stato

consultato e ha espresso un parere il 12 marzo 2014. La direttiva UE 2016/943 dell'8 giugno 2016 entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione sulla *Gazzetta ufficiale*. Il recepimento da parte degli Stati membri dovrà avvenire entro il 9 giugno 2018.

ACCORDO TRIPS

Il tema della tutela dei segreti commerciali è da sempre stato oggetto di dibattiti e di tentativi di armonizzazione di legislazioni differenti. Specificamente, è stata cercata una definizione univoca di segreto commerciale e un sistema di protezione basato su analoghi parametri per determinare la "concorrenza sleale". Per rintracciare i primi tentativi di definizione e di tutela delle informazioni segrete bisogna tornare indietro nel tempo, al 1880 circa, quando alcuni Paesi promulgarono specifiche leggi in materia. Nel 1883 con il fine di conciliare una grande varietà di leggi differenti viene ratificata la Convenzione di Parigi per la Protezione della Proprietà Industriale successivamente oggetto di molte revisioni fino alla versione consolidata del 1967. Un modello organizzato ed omogeneo di norme in materia si ottiene con l'Accordo TRIPS. Il 15 aprile 1994 nell'ambito del negoziato Uruguay Round viene ratificato a Marrakech l'Accordo TRIPS (Trade-Related of Intellectual Property rights) ovvero l'accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio che vengono introdotti nell'ordinamento italiano con la legge del 29 dicembre del 1994, n.747 ⁸L'Accordo TRIPS è un trattato internazionale, in vigore dal primo gennaio 1996, che costituisce, assieme agli accordi sulle merci e a quelli sui servizi, uno dei pilastri su cui si fonda l'Organizzazione mondiale del commercio (WTO) . Ha lo scopo di regolamentare la proprietà intellettuale e di definire quindi cosa può essere considerato proprietà intellettuale, quali sono i diritti e infine qual è la durata minima dei brevetti. E' stato sancito da Stati Uniti, Unione Europea, Giappone e da tutti quei paesi che vogliono entrare a far parte del WTO. I Membri si impegnano con questi accordi al fine di ridurre le discrepanze esistenti fra le varie legislazioni nazionali che ostacolano il commercio internazionale stabilendo delle regole univoche e specifiche in materia di diritti di proprietà intellettuale. L'accordo TRIPS è costituito da 72 articoli e suddiviso in cinque sezioni riguardanti:

- l'applicazione dei principi inerenti alla proprietà intellettuale sulla base di accordi internazionali ratificati precedentemente, come i GATT e accordi o convenzioni internazionali stipulati in materia di proprietà intellettuale;
- la predisposizione di norme e principi idonei in materia di esistenza e esercizio dei diritti di proprietà intellettuale;
- la predisposizione di mezzi adeguati ed efficaci per proteggere la proprietà intellettuale alla luce delle differenti norme vigenti nelle legislazioni nazionali;
- la predisposizione di procedure semplici e rapide per la risoluzione di controversie sulla proprietà intellettuale;
- le norme da attuare prima dell'entrata in vigore del nuovo sistema.

L'obiettivo perseguito è rappresentato dall'armonizzazione delle normative nazionali in materia ed è la prima volta che viene stipulato un accordo internazionale riguardante la protezione di una serie di dati i quali sono definiti nell'articolo 39, contenuto nella Sezione riguardante la "Protezione di informazioni segrete".⁹La necessità nasce dalla discrepanza tra le varie legislazioni nazionali che ostacolano il libero scambio commerciale. Viene stabilita infatti la protezione delle informazioni riservate o know-how, o meglio, che una persona fisica o giuridica abbia la possibilità di proteggere tali informazioni. Nel paragrafo 1 viene enunciato che ai sensi dell'articolo 10-bis della Convenzione di Parigi del 1967 i Membri assicurano la protezione delle informazioni segrete coerentemente con il paragrafo 2 e la tutela dei dati forniti alle autorità pubbliche o agli organismi pubblici conformemente al paragrafo 3. Secondo il paragrafo 2 le persone fisiche e giuridiche possono vietare, salvo proprio consenso, che le informazioni che legittimamente proteggono, siano rivelate a terzi o acquisite o utilizzate da terzi. Le informazioni oggetto della tutela devono rispondere a tre requisiti, ovvero :

a) essere segrete nel senso che non sono, nel loro insieme o nella precisa configurazione e combinazione dei loro elementi, generalmente note o facilmente accessibili a persone che normalmente si occupano del tipo di informazioni in questione;

b) avere un valore commerciale in quanto segrete;

c) essere state sottoposte, da parte della persona al cui legittimo controllo sono soggette, a misure adeguate nel caso in questione intesa a mantenerle segrete. Nel paragrafo 3 è spiegato in maniera esaustiva che i Membri assicurano la tutela dei dati relativi a prodotti chimici e prodotti farmaceutici ***“qualora subordinino l'autorizzazione della commercializzazione di prodotti chimici o prodotti farmaceutici implicanti l'uso di nuove sostanze chimiche alla presentazione di dati relativi a prove o di altri dati segreti, la cui elaborazione comporti un considerevole impegno, assicurando la tutela di tali dati da sleali usi commerciali”***. Inoltre si impegnano a proteggere i dati sopracitati dalla divulgazione ad eccezione dei casi in cui risulti necessaria la diffusione per proteggere la popolazione. Quindi viene enunciato che la protezione è garantita ad un'ampia gamma di informazioni il cui valore dipende strettamente dalla segretezza e dalle misure adottate per proteggerla. Analizzando l'Accordo TRIPs emerge che ci troviamo dinanzi a un patrimonio con un potenziale valore che rimane tale e rappresenta un vantaggio competitivo per il legittimo detentore fin quando non diviene noto o accessibile al pubblico. La tutela di tale bene avviene nel caso in cui un soggetto acquisisce e/o utilizza l'informazione in maniera illecita perché sono consentiti l'acquisizione e l'utilizzo di informazioni divenute pubbliche oppure ottenute attraverso la tecnica di reverse engineering. La necessità di stabilire una regolamentazione inerente alla proprietà intellettuale è avvertita dai governi ma anche dal settore privato, in particolar modo dall'industria

farmaceutica. L'industria farmaceutica destina un ingente patrimonio alla ricerca e allo sviluppo per produrre delle idee innovative. Un'industria senza idee è un'industria che rischia la chiusura, motivo per il quale devono essere protette. Infatti è la Pfizer, azienda farmaceutica statunitense, a consigliare al governo degli Stati Uniti di intraprendere questa strada. La ricchezza del settore farmaceutico è fondata sull'innovazione e sulle idee, quindi sui beni immateriali che devono essere tutelati per avere un vantaggio economico rispetto al diretto concorrente. Edmund Pratt Jr è stato Presidente della Pfizer dal 1972 al 1992 e CEO dal 1972 al 1991 e ha partecipato a numerosi negoziati GATT molti in qualità di rappresentante ufficiale di US trade representative. Grazie al suo impegno ha contribuito a promuovere l'iniziativa delle imprese Statunitensi di inserire tra i temi dei negoziati GATT (General Agreement Tariffs and Trade) il tema della "proprietà intellettuale". Allo stesso modo ha promosso l'inserimento di tale questione nelle leggi commerciali americane e in altri accordi internazionali. La lunga carriera dedicata al mondo dell'industria gli ha permesso di svolgere un'analisi adeguata sulla collaborazione tra governo e privati. Ritene che lo sforzo che hanno compiuto i vari Paesi sia stato necessario al fine di promuovere una maggiore competitività sia degli Stati Uniti che di altri Paesi economicamente avanzati. Il problema della competitività e della necessità di nuove regole viene sollevato dai privati e recepito dai governatori. Attraverso un lungo ed elaborato lavoro sono state redatte delle definizioni di diritti di proprietà intellettuale che hanno posto le basi per l'Accordo TRIPS. A fare da cornice all'Accordo TRIPS ci sono le azioni degli Stati Membri volte ad un miglioramento della politica di sviluppo economico. Non di minore importanza è la sezione dedicata ai brevetti nella quale vengono definiti i termini di utilizzo e la durata. La protezione minima brevettuale è stata infatti fissata a 20 anni. Successivamente viene richiesto ai legislatori dei vari paesi l'adeguamento in materia di brevetti ai nuovi standard internazionali. L'industria farmaceutica in virtù della sua particolare natura che fonda gran parte del proprio valore sull'innovazione, ha la necessità di ottenere un'adeguata protezione della proprietà intellettuale più di quanto non avvenga in altri settori produttivi. Si ritiene infatti che in assenza di una tutela brevettuale ci sarebbero una riduzione degli investimenti per la ricerca e lo sviluppo pari al 64% nel comparto farmaceutico, mentre di un esiguo 8% negli altri comparti. La ricerca e lo sviluppo di un medicinale per un'azienda sono economicamente costosi ed è potenzialmente facile imitarli. I brevetti quindi garantiscono al titolare dell'invenzione il diritto esclusivo, per un determinato periodo di tempo, di poter trarre vantaggio economico dalla propria idea innovativa. In assenza di tale tutela infatti sarebbe disincentivante intraprendere degli studi.

KNOW-HOW E SEGRETI COMMERCIALI

Seguendo il percorso della legislazione in materia di know-how e relativa protezione è possibile constatare che da decenni il legislatore si è impegnato a cercare una definizione calzante. Si riscontrano i primi tentativi già dagli anni '80 del secolo scorso con la definizione di know-how come "patrimonio di conoscenze pratiche non brevettate, derivanti da esperienze o da prove eseguite dall'affiliante patrimonio che è segreto, sostanziale ed accertato" nel Regolamento della Commissione europea 4087/1988.¹⁰ Nei successivi Regolamenti CE, come il Regolamento 772/04 poi sostituito dal Regolamento 316/2014, in linea generale viene mantenuto il significato precedentemente attribuito al termine. All'articolo 1 del Regolamento (UE) n. 316/2014 viene enunciato che il «know-how»: è un patrimonio di conoscenze pratiche derivanti da esperienze e da prove che risponde a tre requisiti ovvero : i) segreto, vale a dire non generalmente noto, né facilmente accessibile;

ii) sostanziale, vale a dire significativo e utile per la produzione dei prodotti contrattuali;

iii) individuato, vale a dire descritto in modo sufficientemente esauriente, tale da consentire di verificare se risponde ai criteri di segretezza e di sostanzialità.

Inoltre, sempre secondo il Regolamento sopracitato affinché venga soddisfatto il requisito dell'individualità è necessario che il "know-how" sia descritto e fissato su un supporto materiale. La prima caratteristica descritta si riferisce al fatto che la conoscenza, l'informazione, l'esperienza per avere valore debba rimanere segreta. Mentre la "sostanzialità" si riferisce al fatto che l'oggetto della tutela deve avere un minimo di rilevanza economica e quindi rappresentare un valore per l'azienda che lo detiene. Infine viene definita l'identificazione in una forma tale da permettere di stimare i requisiti della segretezza e della sostanzialità ovvero, trattandosi di un bene immateriale le conoscenze devono essere affidate ad un supporto materiale (ad esempio una formula chimica).¹¹ Nel mercato e nell'economia odierna caratterizzati dalla globalizzazione e dall'esternalizzazione è sempre più forte l'esigenza di legiferare e proteggere i segreti commerciali. Pertanto il Parlamento Europeo ha ratificato la Direttiva 943/2016 in materia di protezione dei segreti commerciali. Secondo quanto previsto dall'articolo 2 si definiscono segreti commerciali le informazioni che soddisfano tre requisiti, ovvero :

1. Sono segrete nel senso che non sono, nel loro insieme o nella precisa configurazione e combinazione dei loro elementi, generalmente note o facilmente accessibili a persone che normalmente si occupano del tipo di informazioni in questione;
2. Hanno valore commerciale in quanto segrete;
3. Sono state sottoposte a misure ragionevoli, secondo le circostanze, da parte della persona al cui legittimo controllo sono soggette, a mantenerle segrete.

I processi di ricerca e di sviluppo di un farmaco sono due stadi nei quali viene investito un ingente capitale economico con il fine di produrre un medicinale utile e che presenti caratteristiche nuove rispetto ai prodotti già presenti sul mercato. La novità è il tema centrale, è l'elemento che avvantaggia lo scopritore rispetto al diretto concorrente. Pertanto deve essere protetta. Il più importante sistema di tutela di cui può servirsi lo scopritore è rappresentato dal brevetto, un sistema che permette quindi lo sfruttamento di tale idee per un determinato periodo di tempo previsto dalla legge. Pur essendo il mezzo più idoneo ed efficace per la tutela di un'invenzione non è applicabile in tutti i casi oppure è lo stesso titolare che intende mantenerle segrete ¹²Infatti durante i processi innovativi si possono ottenere informazioni e dati che non hanno i requisiti per poter essere protetti dal brevetto ma al contempo assumono un enorme valore per l'azienda che li possiede: si tratta del know-how. Questo termine, preso in prestito dal vocabolario inglese, letteralmente vuol dire "saper fare" e racchiude nel suo significato le conoscenze tecniche e le abilità acquisite durante un lavoro. In realtà anche le conoscenze commerciali possono essere ritenute know-how come del resto tutte le conoscenze pratico-applicative totalmente inventate o non inventate. Ovviamente assumono un valore quando non sono rivelate o sono difficilmente accessibili ed è il legittimo proprietario a stabilire se suddette informazioni abbiano valore o meno e quindi necessitino di tutela. Il processo di formazione di queste conoscenze è lento e graduale e può essere talvolta anche infruttuoso. Rientrano comunque tra queste informazioni dati tecnici, dati di marketing, dati commerciali, strategici, tabelle, elenchi. Le informazioni commerciali riservate o segreti commerciali, come le strategie commerciali, sono delle informazioni di natura immateriale le cui caratteristiche non consentono la protezione tramite gli strumenti offerti dai diritti di proprietà intellettuale. Infatti i segreti commerciali non conferiscono al legittimo proprietario un diritto esclusivo ed è concesso a terzi scoprirli mediante mezzi leciti. Nasce da qui l'esigenza di una legislazione unitaria ed omogenea in tutta Europa. Infatti gli imprenditori hanno compreso che nel mercato attuale è necessario proteggere i segreti commerciali poiché il furto e l'appropriazione illecita causano un danno ingente anche se la consapevolezza dell'importanza e del valore di tale patrimonio intangibile avviene solo dopo aver subito un furto. Le informazioni segrete affinché siano oggetto di tutela devono essere segrete ovvero non devono essere generalmente note o facilmente accessibili agli operatori, devono avere un valore economico in quanto segrete, devono essere sottoposte dal legittimo detentore a misure adeguate per mantenerle segrete. Nell'industria chimico-farmaceutica e biotecnologica basata sulla ricerca, su prove e su dati, il problema della tutela delle informazioni assume un ruolo di primo piano. Infatti vengono sintetizzate nuove molecole chimiche, molecole naturali purificate, vaccini. Vengono inoltre sviluppati nuove forme farmaceutiche di medicinali già in uso. Durante questi procedimenti è possibile ottenere una serie di nuove conoscenze, di abilità

operative, di procedimenti scientifici che costituiscono un patrimonio aziendale, qualora vengano adeguatamente protette. Nell'industria farmaceutica è però molto difficile mantenere tali informazioni protette poiché si ha spesso il turn over del personale addetto. Nel momento in cui il know-how è divulgato, perde il suo valore economico, va ad aggiungersi a tutte quelle conoscenze acquisite con l'esperienza. Come accade nel settore farmaceutico, le informazioni segrete devono essere frutto di ricerche, studi.

LEGISLAZIONE ITALIANA SULLA TUTELA DEI SEGRETI COMMERCIALI

I segreti commerciali sono delle informazioni che hanno la peculiarità di essere segrete e in virtù della propria segretezza acquisiscono un valore economico. Sono dei beni immateriali detenuti da un'azienda e pertanto necessitano di essere tutelati. Il tema dei segreti commerciali si colloca in un ambito nebuloso del diritto nel quale si è cercato di porre ordine a livello internazionale attraverso l'Accordo TRIPS ed è stato richiesto ai legislatori dei paesi aderenti di adeguarsi a queste norme. L'Italia quindi ha recepito questo invito ed è stata il primo, se non l'unico Paese europeo a dotarsi di una legislazione in materia inizialmente attraverso la Legge *invenzioni* (art.6 bis) e successivamente attraverso il Codice dei diritti di Proprietà industriale. Dalla necessità di disciplinare sui segreti commerciali viene promulgata la direttiva 943/2016 al fine di armonizzare il concetto e la tutela dei segreti commerciali dal momento in cui in alcuni paesi europei non è presente. L'idea innovativa per l'industria farmaceutica riveste un ruolo fondamentale. Le fasi di ricerca e sviluppo del farmaco sono quelle in cui viene investito un ingente capitale, partendo da una molecola o più molecole per arrivare ad un medicinale nuovo ed efficace. Oppure viene studiata e poi prodotta una nuova forma farmaceutica. Uno dei mezzi più efficaci per proteggere un'innovazione è rappresentato dal brevetto. Si tratta infatti di un sistema che consente al detentore di tale idea la facoltà di poterla sfruttare e quindi trarne dei benefici economici per una durata di tempo stabilita dall'ordinamento vigente. In Italia attraverso il Decreto legislativo del 10 febbraio 2005 n.30 vengono riorganizzate e riunite tutte le norme e le leggi in materia di proprietà intellettuale e successivamente sono stati apportati degli aggiornamenti. Il legislatore ha ampliato il concetto di proprietà industriale e i diritti di proprietà industriale inserendo tutte quelle informazioni e/o esperienze sia di carattere tecnico/industriali che commerciali. L'idea innovativa è un bene immateriale che possiede un valore economico ed è protetto dal proprio detentore. Il diritto ci offre due mezzi per la tutela dei beni immateriali ovvero il brevetto, il segreto, e la protezione del know-how attraverso il segreto e paradossalmente sono due strumenti in antitesi fra di loro. Se da un lato il brevetto è un valido strumento di protezione della novità e ha un fine utile per la comunità, basti pensare al brevetto di farmaci innovativi, dall'altro evitare la divulgazione del know-how è necessario per offrire alla collettività un miglioramento della propria condizione indirettamente. Quindi viene protetto un elemento che qualora fosse divulgato perderebbe la propria funzione e la propria utilità.¹³ Nell'Articolo n. 45 del Codice dei Diritti di Proprietà Industriale vengono descritte le caratteristiche che deve possedere l'oggetto della tutela brevettuale, ovvero tutte le invenzioni devono essere frutto di un'attività inventiva, rappresentare una novità e avere un'applicazione industriale. Nel comma 2 viene stabilito che: *“Non sono considerate come invenzioni ai sensi del comma 1 in particolare:*
a) le scoperte, le teorie scientifiche e i metodi matematici;

b) i piani, i principi ed i metodi per attività intellettuali, per gioco o per attività commerciale ed i programmi di elaboratore;
c) le presentazioni di informazioni.”¹⁴

Dall'articolo sopracitato risulta evidente che un procedimento scientifico, il business plan di un'azienda, le informazioni commerciali e quindi anche il cosiddetto know-how non rientrano tra gli elementi che possono essere coperti da brevetto. L'Italia è uno dei pochi paesi ad essersi dotata di una legislazione nazionale che disciplina i segreti commerciali e il know-how ancor prima della Direttiva 943/2016 emanata dal Parlamento Europeo. Nel Codice della Proprietà industriale nella Sezione VII sono collocate le definizioni di informazioni segrete nell' art. 98 e come possono essere tutelate nell'art.99. Quindi saranno protette tutte quelle informazioni segrete, e quindi non note o facilmente accessibili, aventi un valore economico in quanto segrete e in ultimo, soggette alla tutela del legittimo detentore.¹⁵ Il testo si riferisce anche ai dati provenienti da prove o altri dati segreti la cui elaborazione comporta un considerevole impegno e alla cui presentazione sia subordinata l'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti chimici o farmaceutici e l'utilizzo di nuove sostanze chimiche. Inoltre bisogna specificare che l'articolo 98 c.p.i. stabilisce che l'acquisizione o la sottrazione illegale di un segreto commerciale attraverso un risparmio di costi e tempi è perseguibile, ma non è perseguibile l'acquisizione di un segreto commerciale attraverso i propri studi o ad esempio attraverso l'analisi chimica o l'esame meccanico scompositivo. Questa tecnica è conosciuta con reverse engineering. Il detentore di un segreto ha tre mezzi di intervento a propria disposizione per difendere il proprio bene. Può ricorrere alle leggi, può stipulare accordi di riservatezza con i dipendenti o fare ricorso al segreto aziendale. Nei casi in cui, come sottolineato precedentemente, non può ricorrere al brevetto poiché non può essere tutelata la semplice idea fin quando non diventa un oggetto materiale, resta lo strumento della "segretezza". Questo termine, che differisce sensibilmente da riservatezza, è attinente a informazioni, documenti o notizie che non possono essere divulgate o per decisione del legislatore, basti pensare ai segreti di Stato, o per volontà dell'autore/ detentore dell'informazione o innovazione. Seppur tutelato dalla legge, ovviamente il segreto commerciale è un modalità di tutela meno sicura del brevetto per invenzione. I rischi attualmente provengono dalle nuove tecnologie attraverso cui è molto facile acquisire illecitamente informazioni e dal rischio di essere oggetto di spionaggio da parte di diretti concorrenti oppure da parte di dipendenti sleali. Infatti l'appropriazione illecita può avvenire sia da diretti concorrente che da ex dipendenti o addirittura dipendenti infedeli. L'azienda stipula con i propri lavoratori dei contratti di riservatezza, impedendo quindi la divulgazione di informazioni e documenti e metodologie attinenti all'attività aziendale. Per quanto riguarda gli ex dipendenti, ad eccezione di segreti che non possono essere divulgati, cessa l'obbligo della segretezza. Queste

informazioni sono ottenute dall'esperienza della vita operativa dell'impresa e dal momento in cui non tutte le informazioni sono brevettabili e oggetto di tutela, è importante per l'azienda, in particolar modo nel settore farmaceutico, identificare il vero e proprio know-how e quindi ciò che deve essere oggetto di tutela dalle conoscenze che derivano dall'esperienza e sono note. In caso di contenziosi è molto utile per il legittimo proprietario avere un supporto materiale per definire il know-how di natura immateriale. Con l'entrata in vigore del Codice dei diritti di Proprietà Industriale si ottengono l'armonizzazione e l'abrogazione di diverse norme in materia di segreto industriale. Nell'ordinamento giuridico italiano prima del Decreto legislativo del 30 luglio 2005 la protezione dei segreti commerciali era affidata al Codice Penale e al Codice Civile rispettivamente definita negli articoli 622-623 e art. 2598 riguardanti la rivelazione del segreto professionale e scientifico e la repressione della concorrenza sleale. Tuttavia anche oggi in caso di contenziosi il titolare dell'azienda si appella all'art. 2598 c.c. poiché nel comportamento scorretto ravvisa anche la concorrenza sleale. Infatti nell'acquisizione illecita di segreti commerciali si può ravvisare anche un comportamento contrario alla correttezza professionale e quindi trattasi di concorrenza sleale ai sensi dell'art. 2598 n. 3. Nella giurisdizione italiana non si ravvisano moltissimi casi riguardanti la tutela del know-how ma risulta che le azioni in favore della tutela e in casi di concorrenza sleale vengono generalmente intraprese dagli imprenditori.

CAPITOLO 2

INTRODUZIONE

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è un ente regolatorio europeo istituito nel 1995 con il nome di EMEA e successivamente con il Regolamento CE 726/2004 assume il nome di EMA.¹⁶ I membri dell'agenzia sono i maggiori esperti in campo farmaceutico a livello internazionale e si impegnano ad essere imparziali e a non intrattenere rapporti con le aziende farmaceutiche per evitare conflitti di interesse. L'obiettivo che l'Agenzia si prefigge è quello della tutela della salute e del benessere del cittadino e degli animali mediante la concessione o meno dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali. Inoltre ha il compito di monitorare anche dopo la commercializzazione la sicurezza del medicinale. L'EMA come la FDA in America è la detentrica di molti dati frutto di studi di sperimentazione clinica relativa ai farmaci che presentano la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Prima del 2010 riteneva che la diffusione dei dati potesse causare un danno economico all'azienda farmaceutica legittima proprietaria e infatti aveva rifiutato di rilasciare dei dati su due farmaci contro l'obesità ad un'organizzazione di ricerca, la Nordic Cochrane Centre appellandosi al diritto di tutela dei segreti commerciali del legittimo detentore. Il Mediatore Europeo P. Nikiforos Diamandouros, che si era occupato del contenzioso tra la Nordic Cochrane Centre e l'EMA, aveva espresso delle perplessità riguardo la posizione assunta dall'EMA e invitato l'agenzia a modificare la propria policy.¹⁷ Accogliendo le raccomandazioni del Mediatore europeo e analizzando i risultati di una consultazione pubblica, il 30 novembre 2010 adotta la Policy 043. E' un iniziale tentativo di cercare un equilibrio tra le legittime necessità dell'azienda farmaceutica di proteggere i propri dati e il diritto del cittadino di poter conoscere i dati inerenti a studi clinici su farmaci che dovrà utilizzare. La policy 043 consente a chiunque faccia richiesta, di visionare i dati. Ma attraverso la policy 070 entrata in vigore nell'ottobre 2014 si ottiene un vero e proprio ampliamento della diffusione dei dati, poiché questi sono disponibili a tutta la popolazione previa registrazione sul sito web dell'Agenzia. In nome di una maggiore trasparenza il Parlamento Europeo promulga il Regolamento 536/2014 in materia di sperimentazione clinica destinando all'EMA il ruolo di coordinatore del data base in cui vengono inseriti i dati di sperimentazione clinica dopo la decisione sull'autorizzazione all'immissione in commercio. Uno dei casi rappresentativi di contenziosi tra EMA e industria farmaceutica è rappresentato dal contenzioso tra EMA e Abbvie. Quest'ultima è un'azienda farmaceutica statunitense ma presente in tutto il mondo, la quale ha richiesto l'intervento del Tribunale Europeo per impedire che l'EMA consentisse l'accesso ai dati relativi ad un medicinale, l'adalimumab, commercializzato da Abbvie con il nome di Humira, all'azienda concorrente belga UCB. Abbvie riteneva infatti che tra i dati relativi agli studi

clinici fossero presenti anche informazioni commerciali riservate. Dopo varie decisioni degli organi giudiziari preposti, EMA e Abbvie hanno raggiunto un accordo extragiudiziale che ha permesso la diffusione dei dati con alcune redazioni volute da Abbvie.

L'Agenzia Europea dei medicinali. Storia. Funzioni.

“Il Regolamento CE 726/2004 : procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e istituzione dell'Agenzia europea per i medicinali” rappresenta un'evoluzione del Regolamento CEE n. 2309/93 dove venivano stabilite le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e istituita l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA). Nell'Art.71 veniva specificato che entro sei anni dall'entrata in vigore del Regolamento la Commissione doveva presentare un report riguardante il funzionamento delle procedure stabilite in tale materia. La Commissione ha pubblicato il report ed è emersa l'esigenza di modificare alcune parti delle procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio e alcuni aspetti amministrativi dell'Agenzia. Viene inoltre adottata una più semplice denominazione dell'ente, ovvero “Agenzia europea per i medicinali”. Nasce così, con il Regolamento CE 726/2004, l'attuale EMA. L'Agenzia ha il compito di monitorare dalla nascita e per tutto il ciclo della vita i medicinali che vengono prodotti dalle aziende farmaceutiche e utilizzati all'interno dell'Unione europea. Ma ha anche il compito di promuovere l'innovazione, la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci per la salute del cittadino, in particolar modo punta l'attenzione sulla ricerca di farmaci per uso pediatrico e farmaci orfani. L'organigramma aziendale è costituito da un consiglio di amministrazione, un direttore esecutivo, sette comitati scientifici e vari gruppi di lavoro costituiti dai maggiori esperti in materia, appartenenti alle varie autorità nazionali, che operano in modo imparziale. In base alle competenze e all'alta specializzazione in materia di farmaci per uso umano e farmaci per uso veterinario, vengono scelti i 36 membri del consiglio di amministrazione che è costituito da:

- Un membro un rappresentante di ciascuno dei 28 Stati membri dell'UE;
- due rappresentanti della Commissione
- due rappresentanti del Parlamento europeo;

(nominati dallo Stato membro e dall'istituzione interessata; è nelle loro facoltà avere un supplente)

- due rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti;
- un rappresentante delle organizzazioni mediche;
- un rappresentante delle organizzazioni di veterinari,

(Designati dal Consiglio dell'Unione Europea, previa consultazione del Parlamento europeo)

- Oltre ai membri, il consiglio di amministrazione ha anche un osservatore ciascuno da Islanda, Liechtenstein e Norvegia.

La durata della nomina è di tre anni, al termine dei quali può essere rinnovata. Il Consiglio di amministrazione assolve a molteplici funzioni. In primis è l'organo che redige il

bilancio dell'Agenzia e presenta relazioni riguardo i fondi utilizzati, approva il piano di lavoro annuale, monitora l'attività dell'Agenzia e nomina il Direttore esecutivo.¹⁸ Questa figura ha l'onere di gestire il personale ed elaborare il programma di lavoro dell'Agenzia. Infine ci sono i sette comitati etici che seguono passo dopo passo il farmaco: dall'autorizzazione all'immissione in commercio al controllo della sicurezza durante il suo utilizzo. Sono designati anche i gruppi di lavoro che vengono consultati per questioni scientifiche inerenti al loro ambito di conoscenze. In nome dell'indipendenza e dell'imparzialità viene attuata una politica di gestione degli interessi concorrenti che consente all'Agenzia di identificare le situazioni nelle quali emerge un conflitto di interessi tra la suddetta Agenzia e le industrie farmaceutiche. Si effettua un controllo molto più rigoroso per gli esperti del settore scientifico piuttosto che per i componenti degli organi consultivi. L'Agenzia tutela la salute pubblica e animale dei 28 stati dell'Unione Europea e dell'area e dello spazio economico europeo(SEE) perseguendo la sua mission che consiste nell'offrire al cittadino farmaci caratterizzati da un alto livello di sicurezza. Le mansioni svolte sono rappresentate dal promuovere e facilitare l'accesso ai medicinali, valutare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio, offrire informazioni ai pazienti e agli operatori sanitari. Nonostante la legislazione europea miri all'armonizzazione delle norme nazionali, alcuni oneri sono tuttora demandati ai singoli stati membri. Infatti l'EMA non si occupa di autorizzazione alla sperimentazione clinica regolata a livello nazionale, ma controlla che siano applicati i principi di buona pratica clinica (GCP) in tutto il territorio dello Spazio Economico europeo. Per GCP intendiamo una serie di procedure standard internazionali per la progettazione e la registrazione di sperimentazioni cliniche con soggetti umani. L'EMA collabora con gli ispettori GCP delle autorità di regolamentazione dei medicinali nazionali sul coordinamento delle attività connesse alla GCP. Un'altra delle funzioni che non compete all'EMA è il controllo o la disponibilità dei brevetti farmaceutici. I brevetti infatti possono essere ottenuti a livello nazionale attraverso gli uffici brevetti o mediante una procedura centralizzata presso l'Ufficio Europeo dei brevetti. L'elaborazione di leggi in materia di medicinali viene promossa dalla Commissione europea ed emanata dal Parlamento e dal Consiglio. Non conduce attività di ricerca e di sviluppo di medicinali, che vengono svolte da industrie farmaceutiche o enti no profit. Inoltre non si occupa del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali. Invece per quanto concerne la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio bisogna fare delle distinzioni precise. L'autorizzazione all'immissione in commercio è uno step obbligatorio prima della vendita del medicinale al cittadino. Sono possibili due procedure: nazionale o europea. La seconda è definita anche procedura centralizzata e consiste nella presentazione di un'unica domanda da parte dell'industria farmaceutica produttrice del medicinale all'EMA. In tal modo, qualora venga accolta

positivamente, può commercializzare il farmaco in tutta Europa. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o il comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP) dell'EMA effettua una valutazione scientifica della domanda e formula una raccomandazione di concessione o non concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Una volta concessa dalla Commissione europea, l'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati membri dell'UE nonché nei paesi del SEE (Islanda, Liechtenstein e Norvegia). Questa procedura è obbligatoria per:

-tutti i medicinali contenenti i principi attivi per il trattamento delle seguenti patologie :

- Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) o virus HIV;
- cancro;
- diabete;
- malattie virali;
- malattie autoimmuni;
- malattie neurodegenerative;

-medicinali ottenuti attraverso l'ingegneria genetica;

-medicinali per terapie avanzate tra cui la terapia genica, la terapia cellulare somatica o l'ingegneria tissutale;

- medicinali orfani (medicinali per malattie rare);

- medicinali veterinari usati come stimolatori della crescita o della resa;

È facoltativa per altri medicinali:

- contenenti nuove sostanze attive per indicazioni diverse da quelle sopra indicate;

-che costituiscono un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico; -

-la cui autorizzazione è nell'interesse della salute pubblica o animale a livello UE.

Attualmente la maggior parte dei nuovi medicinali innovativi passa attraverso la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE. I cittadini dell'Unione traggono degli importanti vantaggi da questa procedura poiché utilizzeranno dei medicinali che sono stati valutati dai maggiori esperti europei e soprattutto fruibili contemporaneamente in tutta l'Unione europea. Bisogna considerare che negli Stati dell'Ue variano le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio pur avendo gli stessi requisiti in materia di dati. Se un'azienda farmaceutica intende chiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio in diversi Stati membri dell'UE per un medicinale che non rientra nell'ambito di applicazione della procedura centralizzata, ha due opzioni: la procedura di mutuo riconoscimento, attraverso la quale un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in uno Stato membro può essere riconosciuta in altri paesi

dell'UE; la procedura decentrata, attraverso la quale un medicinale non ancora autorizzato nell'UE può essere autorizzato simultaneamente in diversi Stati membri dell'UE. Come precedentemente accennato, l'EMA segue passo dopo passo tutta la vita di un farmaco monitorando la sicurezza per garantire che il rapporto rischio/beneficio rimanga sempre favore di quest'ultimo. E' l'Agenzia a determinare gli standard qualitativi da rispettare e ad occuparsi di farmacovigilanza in vari modi: in primis controlla che le industrie farmaceutiche facciano farmacovigilanza e nel caso in cui siano inadempienti, i paesi UE sono obbligati a segnalare all'Agenzia e alla Commissione; contribuisce alle attività internazionali di farmacovigilanza collaborando con le autorità di paesi terzi e si interfaccia con i rappresentanti di pazienti e operatori sanitari in tale materia. E' inoltre previsto dal regolamento 726/2004 che nel rispetto della salute del cittadino il paese UE possa sospendere la commercializzazione del farmaco e il titolare dell'autorizzazione è tenuto a comunicarlo all'EMA, alla Commissione e agli altri paesi UE. L'EMA in Europa, analogamente alla FDA negli Stati Uniti, ha il ruolo di detentore di una grandissima quantità di dati e informazioni relative ai medicinali che vengono commercializzati. Prima del 2010 però riteneva che una diffusione di tali dati potesse compromettere le attività commerciali delle industrie farmaceutiche.¹⁹La modifica dell'approccio all'accesso ai dati dei trials clinici avviene in seguito alle critiche negative mosse dal Mediatore Europeo P. Nikiforos Diamandouros per essersi rifiutato di rilasciare dati di sperimentazione clinica su due farmaci contro l'obesità ad un'organizzazione di ricerca, Nordic Cochrane Centre. Il Mediatore Europeo, analizzando il caso, aveva ritenuto che la motivazione di negare l'accesso ai dati perché considerati informazioni commerciali riservate, non fosse condivisibile e pertanto invitava l'Agenzia a migliorare il proprio regolamento interno. **L'accesso ai documenti detenuti dagli organi, dagli uffici e dalle Agenzie dell'Unione Europea è disciplinata dal Regolamento CE n. 1049/2001 coerentemente con i principi fondamentali del TUE e del TFUE che promuovono la trasparenza.** L'EMA ritiene che sin dalla propria nascita abbia incentivato la diffusione dei dati in suo possesso ma che sia comunque necessario attuare una policy più chiara in tale ambito al fine di evitare confusione e contenziosi. Quindi accoglie le raccomandazioni del Mediatore e i risultati di una consultazione pubblica e il 30 novembre 2010 adotta la policy 043. Emerge la propensione dell'Agenzia a garantire l'ampio accesso ai documenti in suo possesso relativi alle attività e alle decisioni che rientrano fra le proprie competenze e anche gli studi clinici a chiunque li abbia richiesti. Pur garantendo un'adeguata protezione dei dati personali e delle informazioni commerciali riservate, attraverso questa policy, permette l'accesso ai documenti. In virtù di questo principio i documenti possono essere redatti prima della divulgazione per proteggere dati riservati. L'EMA ha il compito di trovare una giusta misura fra la necessità delle aziende farmaceutiche di mantenere segrete alcune informazioni e il diritto esercitato dal richiedente di

visionare le informazioni. In linea generale si può affermare che la richiesta di quest'ultimo viene accolta rispettando sempre la tutela della privacy e l'integrità dell'individuo che ha partecipato alla sperimentazione clinica, come sancito dal Regolamento CE n.45/2001. Per quanto concerne i segreti commerciali, non essendo presente una definizione giuridica specifica, non vengono rivelate le "informazioni commerciali confidenziali" che sono caratterizzate da due elementi, ovvero: non conosciute al pubblico e difficilmente accessibili, la cui divulgazione può causare un danno economico al legittimo detentore. A distanza di due anni dall'attuazione della policy emergono dati interessanti. Infatti nel biennio 2010-2012 l'Agenzia ha ricevuto 455 richieste : 302 hanno avuto un esito positivo in termini più o meno completi. Le richieste vengono accolte e soddisfatte mediamente in circa 26 giorni e rilasciati in media circa 88 documenti. Sono state messe a disposizione circa 1.600.000 pagine e in percentuale **i maggiori richiedenti sono le industrie farmaceutiche.**²⁰ Sono inoltre disponibili i dati degli anni 2010-2013. Ci sono state circa 750 richieste di accesso ai documenti : la maggior parte delle richieste era rivolta ai documenti d'agenzia e alla corrispondenza; solo il 25, 5% di riferiva alla sperimentazione clinica. E' stato concesso l'accesso a 2.064.035 pagine di documenti e il maggior numero di richieste è arrivato dall'industria farmaceutica (33, 5%) , dagli studi legali (17, 5%), dalla stampa non di settore. Solo il 5, 5%, l'1, 5% e lo 0, 5% delle domande sono state presentate rispettivamente dal pubblico, dalle organizzazioni del paziente e dalle organizzazioni no-profit.²¹ Nonostante il riscontro positivo, sicuramente devono essere migliorati alcuni aspetti.

Inoltre l'EMA è designata alla gestione della banca dati EUDRAvigilance che raccoglie tutte le informazioni di reazioni avverse. Poiché il fulcro centrale della sua attività è la tutela della sicurezza del cittadino, pubblica con un linguaggio semplice le informazioni sui medicinali che ha approvato in modo chiaro ed imparziale. La trasparenza è un obiettivo perseguito non solo dall'EMA ma anche dall'Unione europea. Secondo il Regolamento CE 536/2014 l'EMA assieme al Consiglio e agli Stati membri istituisce e gestisce un portale UE nel quale convergono tutte le informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche e la domanda di accesso ad una sperimentazione clinica che poi convergono nella banca dati UE, gestita ugualmente dall'Agenzia, la quale ha il compito di evitare dei duplicati di dati tra questo data base, EudraCT e Eudravigilance. Il consiglio di amministrazione, sulla base di una revisione contabile indipendente, è deputato alla verifica della idonea funzionalità del portale e come previsto dal Regolamento, dopo la sua entrata in vigore, EUDRACT sarà assorbita da questo portale. La sostanziale novità è rappresentata dal libero accesso a queste informazioni a tutta la popolazione in nome della trasparenza. Procedendo quasi contemporaneamente al Regolamento, è stata diffusa la Policy 070 dell'EMA nella quale viene espressa l'intenzione di una maggiore trasparenza, permettendo quindi la libera consultazione di dati provenienti da trials clinici. Questa

policy può essere considerata un'appendice del Regolamento UE 536/2014 sui Trials clinici e l'obiettivo dell'EMA è quello di informare i cittadini al fine di aumentare la fiducia sul proprio operato in quanto permetterà al cittadino di conoscere e comprendere meglio il suo ruolo in materia. Inoltre sarà possibile per i ricercatori e gli accademici riesaminare criticamente i dati e anche evitare in tal modo anche dei possibili studi analoghi. L'Agenzia si orienta verso una politica proattiva di diffusione dei dati provenienti da studi clinici allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e vengono diffusi solo dopo il responso, positivo o negativo.²² Il processo che ha portato alla policy è durato diversi anni durante i quali sono stati interpellati tutti i soggetti interessati e si è cercato di mediare fra le varie posizioni discordanti. Il 22 novembre 2012 è stato indetto un seminario avente come oggetto "la trasparenza e la diffusione dei dati delle sperimentazioni cliniche" per discutere delle problematiche pratiche e tecniche della diffusione dei dati. Già in questa occasione sono state raccolte varie opinioni e successivamente è stato rivolto un invito a partecipare a gruppi di consulenza riguardanti cinque argomenti, ovvero: la protezione dei dati del paziente, il formato dei clinical data, le regole di ingaggio, le buone pratiche di analisi e gli aspetti legali. Hanno accettato l'invito circa 200 persone provenienti da uno o più gruppi di consulenza rappresentando tutti i soggetti interessati e tra gennaio e marzo 2013 si sono consultati via teleconferenza. Nel giugno 2013 l'Agenzia ha presentato una bozza della policy e ha prolungato di tre mesi le consultazioni con gli "stakeholders" che sono rappresentati da: accademici, semplici pazienti, professionisti dell'ambito sanitario ed associazioni dell'industria farmaceutica, autorità di regolamentazione e semplici cittadini. Dalle consultazioni è emerso che la maggior parte delle persone ha espresso parere favorevole nei confronti della proposta di attuazione della policy. Data la molteplicità e la diversità delle risposte i commenti sono stati raggruppati in tre macro argomenti, ovvero: la protezione della riservatezza, gli aspetti legali e le regole di ingaggio. Sicuramente ha destato molto interesse la protezione della riservatezza, ritenuta dagli intervistati una problematica importante da affrontare. Pur constatando un forte interesse da parte dell'Agenzia, dal momento in cui afferma che *"la protezione della riservatezza dei pazienti è una preoccupazione fondamentale quando si condividono dati grezzi di clinical trials"*, ritiene che bisogna studiare un modo per evitare l'identificazione retroattiva del paziente. Nell'epoca attuale, grazie agli strumenti offerti dalla tecnologia, è semplice identificare una persona, a maggior ragione se ci riferiamo a soggetti affetti da patologie rare. Quindi da una parte vengono richieste delle norme specifiche per evitare la re-identificazione e la policy pone come soluzione l'accesso controllato e la de-identificazione. Dall'altra parte però questo problema non deve rappresentare un limite all'accesso ai dati da parte della popolazione. In accordo con la policy i dati personali degli operatori della sperimentazione clinica non sono considerati informazioni riservate dal momento in cui i motivi di sanità pubblica

sono più importanti della riservatezza dei dati. Un altro tema affrontato è inerente ai segreti commerciali, denominati **Commercially Confidential information (CCI)**. Gli interpellati ritengono che sia necessario stabilire una corretta e circoscritta definizione delle informazioni commerciali confidenziali in modo tale da poter giustificare un'eventuale oscuramento di tali dati. Al contempo bisogna stabilire un'adeguata tutela di questi dati per evitare un uso improprio. Secondo la bozza della policy questo problema non sussisterebbe dal momento in cui la pubblicazione dei dati avviene dopo la pubblicazione della relazione di **valutazione pubblica europea (EPAR)** (EPAR= *Un insieme di documenti che descrivono la valutazione di un medicinale autorizzato tramite la procedura centralizzata e le informazioni sui prodotti pubblicate sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali. Le relazioni di valutazione pubblica europea comprendono le informazioni sui prodotti. Abbreviato come EPAR*) o 30 giorni dopo il ritiro della domanda. Alcuni degli intervistati ha notato che il problema è rappresentato dalle domande che sono state rifiutate o ritirate: una pubblicazione dei dati comprometterebbe una successiva ripresentazione della domanda. Altri hanno ritenuto che la pubblicazione proattiva non basta per garantire la trasparenza, ma è necessario pubblicare i dati anche di medicinali già autorizzati. Vengono inoltre analizzati alcuni aspetti giuridici riguardanti la condivisione dei dati da punti di vista differenti. L'industria farmaceutica per quanto concerne la condivisione dei dati pone dei dubbi sul fatto che non siano utilizzati dati che abbiano un valore commerciale in modo illegale. Dall'altro punto di vista ci si chiede se l'azienda farmaceutica sia in grado di discriminare tra informazioni aventi un valore commerciale o meno. Inoltre, se la policy riguarda i prodotti autorizzati centralmente e non i prodotti autorizzati secondo l'iter nazionale, si ritiene che si utilizzino differenti standard di trasparenza. Nel dicembre 2013 il Consiglio di amministrazione dell'Agenzia ha dibattuto sulla questione e ha tracciato alcune linee guida della policy. L'ipotesi è di intraprendere un approccio graduale per la pubblicazione dei dati, facendo particolare attenzione alla de-identificazione del soggetto e definendo un formato standard per la presentazione dei dati. Inoltre è ventilata l'ipotesi di alcuni step preliminari prima dell'accesso ai dati per risolvere la questione dell'utilizzo dei dati commerciali in modo sleale, garantendo al contempo accessi proattivi e non selettivi. Nel marzo 2014 il Consiglio di amministrazione dell'EMA, al fine di migliorare alcuni aspetti della policy ha ritenuto necessario un ulteriore confronto con gli accademici, i semplici cittadini e i rappresentanti dell'industria farmaceutica. Le consultazioni si sono svolte nel maggio 2014 e il 12 giugno 2014 e il consiglio di amministrazione ha dichiarato che la policy sarebbe stata ultimata e sarebbe stata adottata mediante una procedura scritta entro la metà di luglio 2014. La consultazione era necessaria per ottimizzare alcuni aspetti della policy prima della stesura definitiva. A tutti i partecipanti sono stati forniti documenti riguardanti la bozza della policy. In particolar modo, sono stati forniti documenti riguardanti **il progetto ToU che è**

l'acronimo di "terms to use". Le modalità con cui è possibile consultare i dati clinici sono di due tipi :accesso su schermo del computer senza la possibilità di stampare, scaricare e salvare i dati, previa registrazione al portale con accettazione dei ToU, oppure accesso riservato ad accademici per fini di ricerca non commerciali attraverso la registrazione al sito EMA, l'accettazione dei ToU e la registrazioni di dati e documenti identificativi dell'utente e della mansione che svolge in azienda o in organizzazione di cui fa parte. Gli accademici, i ricercatori, i responsabili di riviste scientifiche, le organizzazioni di consumatori e le organizzazione degli operatori sanitari hanno espresso perplessità riguardo la visualizzazione allo schermo dei dati di ricerca poiché ritengono che sia un sistema per impedire una elaborazione rigorosa dei dati piuttosto che per impedire l'utilizzo illecito di segreti commerciali. Puntano l'attenzione anche sul rischio che siano monitorati gli utenti che accedono alle banche dati. L'Agenzia ha però risposto ad entrambe le perplessità affermando che gli utenti non sono in alcun modo monitorati e che l'accesso ai dati è possibile a chiunque si registri sul sito web, ottenendo uno username e una password e tali dati possono essere citati nelle ricerche scientifiche. In conclusione l'industria farmaceutica accetta la pubblicazione dei dati ma auspica che venga trovato un equilibrio tra la trasparenza e la segretezza dei dati commerciali. Accetta inoltre la posizione dell'EMA la quale ribadisce che la pubblicazione sarà solo di dati clinici e non di segreti commerciali. I pazienti, le organizzazioni di consumatori, le università, gli organismi di ricerca hanno mostrato preoccupazione riguardo la possibilità dell'oscuramento dei CCI poiché questa opzione potrebbe inficiare la veridicità della ricerca. Senza quei dati, infatti, vengono falsate le ricerche. Gli accademici, i ricercatori, i giornalisti di riviste scientifiche ritengono che se fossero oscurate determinate informazioni, come ad esempio dati sui metodi statistici, sarebbe inficiata la validità di un'analisi. L'Ema però ha ribadito che la redazione dei dati avviene solo raramente. Dopo l'entrata in vigore di tale policy l'industria farmaceutica deve giustificare e spiegare quali sono gli elementi che considera CCI e per quale motivo. L'Agenzia ha sviluppato dei principi per definire i CCI in seguito all'esperienza passata con la gestione delle richieste di accesso documenti e le parti oggetto di oscuramento saranno visibili. Sull'accesso ai dati è stato ampiamente argomentato il tema inerente alla revisione dei documenti. I tempi sono slittati ed è stata adottata il 2 ottobre 2014²³. Specificamente sono stati interpellati sui principi stabiliti per la possibile redazione dei rapporti clinici di studio e sulle misure tecniche per rendere disponibili i dati delle sperimentazioni cliniche. Alla luce dei risultati della consultazione terminata nel maggio 2014 si può constatare una linea comune di pazienti e dei rappresentanti dell'industria farmaceutica che accolgono favorevolmente l'iniziativa dell'EMA di pubblicare i dati di studi clinici per offrire maggiore trasparenza. Le aziende hanno ritenuto che una pubblicazione dei dati sia proficua per la sintesi di nuovi farmaci, ma chiede chiarimenti sulle tempistiche. L'Ema le rassicura garantendo che la

pubblicazione dei dati avviene dopo la decisione sull'autorizzazione all'immissione in commercio, sia positiva che negativa. Inoltre la tutela dei dati personali è un argomento che ha destato particolare preoccupazione tra i soggetti intervistati. Prontamente l'EMA ha chiarito che è sua premura evitare che i dati personali siano diffusi e per tutelare il soggetto nella prima parte dell'attuazione della policy non pubblicherà i dati personali dei pazienti poiché necessitano di elevati standard di protezione. Inoltre ha intenzione di istituire una task force con tutte le parti interessate per discutere sulla problematicità della possibile re-identificazione dei pazienti.

Prima di redigere la versione definitiva, l'EMA ha dovuto mediare tra le posizioni differenti dei diretti interessati.

Il 24 giugno 2013 l'EMA ha pubblicato una bozza della policy in cui sono divisi in tre categorie i dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche, ovvero: "informazioni commerciali riservate, "accesso aperto" e "accesso controllato". La prima categoria comprende i risultati clinici o i documenti che possono contenere informazioni commerciali confidenziali, come ad esempio dettagli chimici del medicinale utilizzato, i dati bio-analitici, gli studi in vitro. La categoria accesso aperto è costituita da tutte quelle informazioni prive di dati personali del paziente, informazioni che quindi saranno disponibili sul sito web dell'EMA dopo la decisione sull'autorizzazione all'immissione in commercio. Infine è descritta la categoria "accesso controllato" nella quale sono inclusi tutti i risultati clinici, i documenti che contengono dati personali del paziente, i set di dati del paziente.²⁴ Al fine di evitare l'identificazione del soggetto, l'EMA richiede che vengano eliminati i dati personali seguendo uno standard minimo raccomandato. La necessità di sviluppare la policy nasce dalla richiesta pervenuta da più parti interessate a una maggiore trasparenza non solo per quanto riguarda le funzioni e il lavoro svolto dall'agenzia ma anche per quanto riguarda i risultati degli studi clinici. In seguito alla consultazione con le parti interessate tra cui il Mediatore europeo e il supervisore a protezione dei dati europei, l'EMA decide di redigere questa policy. In realtà una "Policy di accesso ai documenti" relativa ai medicinali per uso umano e veterinari (Policy/0043)(EMA/110196/2006) è entrata in vigore nel dicembre 2010²⁵ ma la portata rivoluzionaria dell'ultimo orientamento proposto dall'Agenzia è quello di rendere pubblici tutti i dati che fino a quel momento erano diffusi a terzi solo su richiesta. Infatti è consentito a terzi di richiedere i documenti detenuti dall'Agenzia. La protezione e la promozione della salute pubblica si realizza anche attraverso la diffusione dei dati sui clinical trials. Infatti, **lo sperimentatore in seguito alla conoscenza dei dati può imparare dai successi e dai fallimenti delle precedenti ricerche e orientare quindi gli studi verso la sperimentazione di un medicinale più efficiente. Inoltre la trasparenza avrà un riscontro positivo anche nella popolazione. Un cittadino più informato utilizza più consapevolmente i medicinali.** Ovviamente tra tutti i dati resi pubblici non sono presenti i dati personali dei soggetti che hanno partecipato alla sperimentazione. La policy non viola la legislazione Ue in materia, secondo cui la protezione dei dati personali è un diritto inviolabile del cittadino e quindi è conforme al Regolamento CE n. 45/2001 e alla Direttiva 95/46/CE. Oltre a queste misure, l'Agenzia ritiene di dover tutelare ulteriormente la privacy del paziente a causa del rischio di identificazione dovuto alle emergenti tecnologie per l'estrazione dei dati. Il paziente si offre volontariamente alla sperimentazione clinica con la speranza che i suoi dati consentano lo sviluppo di nuovi medicinali utili per la comunità e ha il diritto al rispetto del consenso informato e quindi qualsiasi altro uso dei dati del paziente che superi il limite del consenso informato non è permesso dalla policy. Un'altra

questione affrontata è la tutela delle informazioni commerciali confidenziali. **L'agenzia ritiene che i dati delle sperimentazioni cliniche non contengano informazioni commerciali riservate ma qualora accedesse il contrario, le tutelerebbe.** Perseguendo il fine della salute pubblica, questa policy promuove gli investimenti in ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica e tutela la proprietà intellettuale. La policy in questione riguarda soltanto i dati che verranno acquisiti dopo la sua entrata in vigore. Pertanto non saranno disponibili dati di medicinali già immessi in commercio o medicinali. Ad esempio i dati provenienti da clinical trials che sono stati autorizzati dall'Agenzia ma provengono da una ricerca indipendente e quindi non sono detenuti dall'Agenzia. Un altro caso riguarda i dati relativi alla farmacovigilanza basati sui rapporti individuali sulla sicurezza dei casi (ICRS) sono al di fuori della policy. Riprendendo i principi della bozza, la Policy 070 viene pubblicata il 2 ottobre 2014. Lo scopo dell'agenzia è quello della promozione e della tutela della salute pubblica. Fin dalla sua costituzione l'EMA ha promosso la trasparenza che si esplica con la diffusione dei dati di trials clinici. Il 2 ottobre 2014 adotta la policy 070 conformemente all'articolo 80 del regolamento CE n. 726/2004 e non pregiudicando il Regolamento CE n. 536/2014 in materia di clinical Trials. Il campo di applicazione è rappresentato dai dati individuali e dai rapporti clinici mentre i dati che non sono coperti dalla policy sono rappresentati da tutti i dati clinici in possesso dell'EMA ma le cui domande per la procedura centralizzata sono state presentate prima del 1 gennaio 2015; i dati clinici non detenuti dall'agenzia anche se riguardano medicinali che sono stati autorizzati dall'agenzia ma sono stati condotti da investigatori indipendenti e non sottoposti all'Agenzia. Non rientrano nella policy i dati sulla farmacovigilanza basati su singoli casi random (RCT). L'accesso di terzi ai dati ICSR sono regolamentati dalla "Politica di accesso a Eudravigilance per i medicinali per uso umano". Nella prima parte della policy viene specificato che i dati clinici sono l'insieme dei report clinici e dei dati individuali dei pazienti. I report clinici sono le indagini cliniche, le sintesi delle indagini cliniche e i rapporti di uno studio clinico, ovvero qualsiasi indagine relativa agli esseri umani, destinata a: studiare la farmacocinetica e la farmacodinamica di uno o più medicinali, individuare eventuali reazioni avverse, scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o farmacodinamici di uno o più medicinali. All'interno delle informazioni possedute dall'Agenzia sono presenti anche le informazioni commerciali confidenziali (CCI), tutte quelle informazioni che non sono di dominio pubblico o pubblicamente note il cui legittimo proprietario è il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la cui divulgazione può causare un danno economico al soggetto. L'adozione di una policy in materia di diffusione dei dati clinici ha lo scopo di offrire maggiori informazioni al cittadino e promuovere un uso consapevole dei medicinali. Ma in realtà pone un obiettivo a lungo termine. La diffusione dei dati, infatti, permette agli studiosi di conoscere i successi ma anche le criticità degli studi svolti precedentemente.²⁶ Quindi ha la funzione

di promuovere la ricerca e lo sviluppo di farmaci sempre più innovativi e utili per la cura e la tutela della salute del cittadino. I dati diffusi sono utili anche a terzi per verificare le analisi e conclusioni originali, per condurre ulteriori analisi ed esaminare l'attività dell'autorità di regolamentazione. Ovviamente le analisi secondarie sono pubblicate con la stessa procedura e le stesse regole delle analisi primarie, rispettando quindi le regole della trasparenza, l'accessibilità a tutta la popolazione e sono controllate dalla comunità scientifica. Dal momento in cui si decide di attuare una policy orientata verso la trasparenza bisogna tracciare una linea di demarcazione fra le informazioni pubblicabili e quelle non pubblicabili. La protezione dei dati personali rientra fra le informazioni non pubblicabili. La protezione dei dati personali è un diritto inviolabile dell'uomo e sancito nel regolamento CE n. 45/2001. Inoltre deve essere garantito l'anonimato dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche. Il soggetto che decide di partecipare a tali studi volontariamente offre i suoi dati alla ricerca, in previsione della sintesi di un medicinale utile alla collettività. E' necessario garantire non solo l'anonimato ma anche che con le tecnologie emergenti non sia possibile ottenere l'identificazione retroattiva del paziente. Inoltre anche nell'analisi secondaria devono essere rispettati i dati personali. In relazione al tema della protezione è compito di questa policy proteggere il processo decisionale dell'Agenzia e della Commissione da pressioni esterne. Questi organi sono infatti deputati alla mera valutazione del farmaco e quindi il loro compito è prendere una decisione in merito che abbia come unico fine la tutela della salute e l'interesse del paziente. Inoltre tale policy è stata redatta coerentemente con il principio dell'Ema ovvero incentivare la ricerca e lo sviluppo dell'industria farmaceutica tutelando i segreti commerciali. Un altro argomento affrontato nella policy riguarda tutela delle informazioni commerciali confidenziali che di norma non sono contenute tra i dati clinici ma l'agenzia riconosce che ci siano alcune limitate circostanze che rappresentano un'eccezione. Quando siamo dinanzi a questo caso è possibile una redazione dei dati che è proposta dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e deve essere correlata da una valida argomentazione del soggetto che viene esaminata dall'Agenzia. Le informazioni diffuse non sono dati a sostegno dell'attuale uso di un medicinale ma potrebbero fornire indizi utili per un diretto concorrente. **Nella farmacologia clinica un'informazione che il richiedente potrebbe ritenere un segreto commerciale è rappresentata da, ad esempio, problemi di stereoisomeria. La giustificazione che potrebbe addurre per la redazione è che i concorrenti potrebbero acquisire una comprensione dettagliata degli stereoisomeri e della tridimensionalità della molecola.** Rientra negli oneri dell'agenzia non pubblicare informazioni commerciali riservate, quindi tutte quelle informazioni che non essendo pubbliche o facilmente accessibili rappresentano un vantaggio economico per il proprietario che quindi redige una giustificazione. Prima della pubblicazione avviene una consultazione tra richiedenti/titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'attuazione della policy avverrà gradualmente. Inizialmente infatti la pubblicazione riguarderà solo i rapporti clinici e solo in una seconda fase l'Agenzia esaminerà i dati individuali dei pazienti distinguendo tra ciò che è pubblicabile e ciò che deve restare riservato. Nella policy viene descritto come l'utente possa accedere ai dati e a quali obblighi sia sottoposto. Per "utente" si intende la persona fisica o giuridica o l'organizzazione che riceve l'accesso ai report clinici dopo la registrazione sul sito dell'Ema creando un account, uno username e una password che non sono condivisibili con terzi. In caso di violazione di questi termini, sarebbero revocati i diritti di accesso e utilizzo. L'Utente è a conoscenza del fatto che i rapporti clinici sono protetti da copyright o da diritti di proprietà intellettuale e hanno un valore economico. Inoltre l'utente è consapevole del fatto che la consultazione dei dati avviene solo in modalità "visualizzazione dello schermo" dopo aver completato il processo di registrazione. Rappresentano un illecito salvare, modificare, stampare, distribuire clinical report e accedere al portale attraverso vie differenti da quelle descritte nella policy. Ovviamente l'utente non acquisisce la proprietà dei dati ma può utilizzarli per scopi di ricerca non commerciali e qualora l'utente faccia deve citare la fonte, ovvero il richiedente/titolare dell'autorizzazione. L'entrata in vigore avviene in data primo gennaio 2015.

Il progetto della trasparenza, fortemente voluto dall'EMA, vede la sua realizzazione attraverso la pubblicazione dei dati provenienti da report clinici. Dopo un lungo percorso di studi e dibattiti con le parti interessate è **nato il sito web clinical data consultabile all'indirizzo all'indirizzo : <https://clinicaldata.ema.europa.eu>**. Le informazioni rintracciabili sul sito sono divise in tre gruppi :

- le osservazioni cliniche: è presente un'analisi critica dei risultati ottenuti durante la sperimentazione e sono esaminati i rischi e i benefici del medicinale in studio. Sono descritti tutti i passaggi dello studio.
- la sintesi clinica: fornisce una sintesi dettagliata delle informazioni cliniche fornite e anche dati-post marketing relativi a prodotti che sono stati commercializzati in paesi fuori UE.
- report clinico di studio (CSR)²⁷ : è un documento in cui vengono descritti dettagliatamente le metodologie utilizzate e i risultati di uno studio clinico e la sicurezza e l'efficacia riscontrate nel medicinale. E costituito da tre diverse appendici:

-il protocollo di studio: definisce gli obiettivi, le metodologie, le considerazioni statistiche e l'organizzazione dei trials clinici. Sono menzionate eventuali variazioni al protocollo;

-il modulo di esempio caso: è un questionario che raccoglie i dati del paziente;

-la documentazione dei metodi statistici: sono descritti i metodi statistici utilizzati per la raccolta e l'analisi dei dati. Ovviamente la quantità dei dati pubblicati non è standard, si passa da decine di

documenti a centinaia poiché variano la quantità e il tipo di dati clinici presentati. Infatti se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda ad esempio, un medicinale generico, nel database sarà caricato solo un rapporto di prova sulla bioequivalenza ma se i report clinici riguardano un medicinale innovativo, sul database verranno caricati molti più dati. Le relazioni cliniche pubblicate devono essere anonime al fine di impedire l'identificazione del paziente e dell'operatore della sperimentazione clinica. Consultando il database si notano infatti delle parti nascoste con il colore azzurro e con un'etichetta nera dalla dicitura "PPD". Mentre le informazioni commerciali confidenziali oscurate sono riconoscibili perché coperte con il colore nero e un'etichetta rossa. Le industrie farmaceutiche devono giustificare l'oscuramento di qualsiasi informazione ritenuta commerciale. L'EMA, pur ritenendo i dati dei report clinici non contengano informazioni di natura commerciale, è tenuta ad esaminare la posizione delle aziende farmaceutiche e fornire dei consigli. La società quindi presenta una versione aggiornata seguendo le raccomandazioni dell'EMA. L'EMA prosegue il suo percorso di ottimizzazione della policy e nel marzo 2017 ha invitato rappresentanti degli operatori sanitari, pazienti, accademici, rappresentanti dell'industria farmaceutica con competenze nel settore della protezione dei dati a collaborare per migliorare la parte inerente alla tutela dei dati personali e all'identificazioni.²⁸ Il Regolamento UE 536/2014 fornisce le basi giuridiche per la diffusione dei risultati dei test clinici ed entrerà in vigore nel 2019. E' possibile fare un confronto fra tale regolamento e la policy EMA.

CONFRONTO TRA LA POLICY EMA E IL REGOLAMENTO UE 536/2014

	POLICY EMA	REGOLAMENTO 536/2014/UE
MEDICINALE TRATTATO	Soltanto medicinali con autorizzazione centralizzata	Qualsiasi medicinale frutto di studio clinico indipendente dall'autorizzazione all'immissione in commercio
STUDI CLINICI TRATTATI	Studi sottoposti alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio; studi per nuova indicazione indipendentemente da dove lo studio è stato condotto	Studi clinici condotti nell'UE; studi clinici condotti in Paesi extra-UE
DOCUMENTI PUBBLICATI	Dati clinici (osservazioni cliniche, sintesi clinica, report clinici) e la relazione sull'anonimato.	Tutte le informazioni prodotte durante una sperimentazione clinica (ad esempio i protocolli, il riassunto dei risultati, le ispezioni)
CANALE UTILIZZATO	Sito web	Futuro portale UE e database UE
DATA ENTRATA IN VIGORE	I gennaio 2015 per domande di autorizzazione all'immissione in commercio; I giugno 2015 per domande per nuova indicazione.	Previsto 2019
DATA PUBBLICAZIONE	Ottobre 2016	

COMMON TECHNICAL DOCUMENT

I documenti a cui si riferisce l'EMA sono i Common Technical Document.

I dati clinici presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco sono raccolti nel dossier registrativo. Il formato adottato dalle principali agenzie regolatorie mondiali è il cosiddetto Common Technical Document (CTD) nel quale tutta la documentazione è organizzata in moduli standard accettati nelle regioni ICH (Europa, Stati Uniti e Giappone) e in altri Paesi come Svizzera, Canada, Austria. E' organizzato in cinque moduli, contenenti tutte le informazioni relative a qualità, sicurezza ed efficacia:

- Modulo 1: informazioni amministrative, diverso in ogni Regione;
- Modulo 2: sommari;
- Modulo 3: documentazione chimico-farmaceutica (quality)
- Modulo 4: documentazione farmacologica e tossicologica (safety)
- Modulo 5: documentazione clinica (efficacy)

All'interno del modulo 2 è presente il "Quality Overall Summary" (QOS), un riassunto degli argomenti esposti nel Modulo 3 che valuta i dati inerenti alla qualità riportati anche negli altri moduli.²⁹ Non è quindi una mera elencazione dei dati ottenuti, ma un'analisi critica dei dati clinici e un'esposizione dei rischi e dei benefici del medicinale in studio. Sono inoltre descritti gli studi non clinici quindi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici (nella sezione "non clinical writer and tabulated summaries"). Il modulo 3 è dedicato all'aspetto qualitativo e viene fornita la documentazione chimico-farmaceutica e biologica del composto e i dati sono suddivisi in sezioni mentre i report inerenti alla farmacologia, alla farmacocinetica, alla tossicologia compresi altri studi tossicologici inerenti ad esempio alle impurezze sono nel modulo 4, dedicato alla sicurezza. Nel modulo 5 sono presenti i Clinical Study Report che racchiudono in centinaia di pagine i report clinici relativi a studi biofarmaceutici, studi di farmacocinetica con uso di biomateriali umani, studi farmacocinetici e farmacodinamici sull'uomo e studi sull'efficacia ed eventualmente studi post marketing. Le informazioni rintracciabili nei vari studi riguardano la popolazione inclusa, i dettagli sul farmaco e l'eventuale terapia di confronto, la metodologia e la statistica e ovviamente sono descritti i risultati ottenuti in termini di efficacia e di sicurezza. I CSR dovrebbero inoltre contenere i dati raccolti durante lo studio clinico per ogni singolo paziente (Case Report Forms e Individual Patient Listings). Nella policy dell'EMA questi dati o documenti vengono divisi in tre categorie: nella Categoria 1 sono presenti i dati/documenti con informazioni commercialmente confidenziali definiti come tali solo in casi giustificati. Questi dati/documenti non saranno resi disponibili ma potranno essere richiesti all'Agenzia (vedere sezione successiva "Protezione dei dati commerciali").

Nella categoria 2 sono rintracciabili i dati/documenti senza informazioni personali confidenziali.³⁰ Questi dati/documenti, che includono la gran parte dei CSR, saranno consultabili pubblicamente e scaricabili gratuitamente dal sito dell'EMA, non appena conclusa la valutazione della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Infine la categoria 3 comprende dati/documenti con informazioni personali confidenziali. Questi dati/documenti, che includono i Case Report Forms e Individual Patient Listings, saranno resi disponibili attraverso un meccanismo di accesso controllato.

CASO HUMIRA(ABBVIE)

Gli Stati membri dell'Unione europea, nel rispetto delle proprie Costituzioni nazionali, liberamente e democraticamente, hanno ratificato due Trattati fondamentali per l'Unione, ovvero, il Trattato sull'Unione europea (TUE) e il Trattato sul buon funzionamento dell'Unione europea (TFUE). Il TUE è costituito da 55 articoli e definisce l'organizzazione dell'Unione e delle Istituzioni giuridiche ovvero Parlamento europeo, Consiglio europeo, Consiglio, Commissione europea, Corte di Giustizia, Banca Centrale Europea (BCE), Corte dei Conti. Mentre il TFUE è costituito da 358 articoli nei quali si definiscono il funzionamento dell'Unione europea e si determinano "i settori, la delimitazione e le modalità di esercizio delle sue competenze". Ai trattati sono allegati 37 Protocolli, 2 Allegati e 65 Dichiarazioni insieme a 2 Tavole di corrispondenza e alla Carta dei Diritti fondamentali dell'Unione europea. Attualmente è in vigore la versione consolidata redatta a seguito delle modifiche introdotte dal Trattato di Lisbona firmato il 13 dicembre 2007 ed entrato in vigore il 1 dicembre 2009. Nella parte Sesta del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea riguardante le disposizioni istituzionali e finanziarie nell'Articolo 228 vengono descritti la figura del Mediatore europeo e i compiti a cui è designato. La figura del Mediatore europeo è stata istituita nel 1995, viene eletto dopo ogni elezione del Parlamento europeo con un mandato di cinque anni rinnovabile. Dal 2013 Emily O'Reilly ricopre questo ruolo. Il Mediatore europeo riceve denunce da parte di cittadini europei o di qualsiasi persona fisica o giuridica che risieda o abbia la sede legale in Europa, anche in forma anonima, riguardanti casi di cattiva amministrazione da parte di organismi e istituzioni dell'Unione, ad eccezione della Corte di giustizia europea. Ad esempio può occuparsi di denunce riguardanti comportamenti sleali, abuso di potere, rifiuto di informazioni richieste, ritardi ingiustificati, discriminazione. Tali denunce devono essere presentate entro due anni dalla data in cui si è venuti a conoscenza del presunto illecito. Può però avviare delle indagini anche di propria sponte se riscontra delle irregolarità. Il Mediatore esercita la propria funzione in piena indipendenza e per tutta la durata dell'incarico non può svolgere altri lavori sia gratuiti che remunerati. Dopo aver avviato l'indagine e se ravvisa una condotta scorretta, informa l'ente interessato che ha tre mesi di tempo per rispondere. Se la situazione non viene corretta in tal modo, il Mediatore propone una risoluzione amichevole del caso, ma nel caso in cui non venisse accettata può formulare delle raccomandazioni all'istituzione.³¹ Se non vengono accolte, può inviare una relazione al Parlamento europeo chiedendo delle misure idonee. Il 16 aprile 2014 apre l'inchiesta, di propria volontà, per indagare approfonditamente sul contenzioso tra EMA e Abbvie, poi risolto con un accordo extragiudiziale tra le parti.³² Abbvie è una multinazionale statunitense operante nel settore farmaceutico. E' presente in 170 paesi in tutto il mondo, compresa l'Italia, e conta 28mila dipendenti. Ha investito circa 4,3 miliardi di dollari solo nell'ultimo anno nel settore della ricerca e

dello sviluppo, finalizzando il proprio impegno alla scoperta di medicinali per la terapia di patologie come Epatite C, patologie oncologiche, patologie neurodegenerative.³³ Nel 2013 ha intrapreso una serie di azioni legali contro l'EMA per impedirle la divulgazione dei dati sulla sperimentazione clinica, perché riteneva che tra questi fossero presenti informazioni commerciali riservate. Infatti ha inizialmente impedito all'EMA di rilasciare dei documenti ad un suo competitor, la società belga UCB, riguardanti l'adalimumab, un farmaco commercializzato con il nome Humira.³⁴ L'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinate utilizzato in diverse patologie come l'artrite reumatoide, il morbo di Chron, la spondilite anchilosante. Un incontro tenutosi a Bruxelles nel 2013 tra i rappresentanti della Federazione europea delle industrie farmaceutiche e delle associazioni (EFPIA) e i rappresentanti dei produttori americani PhRMA con i rappresentanti dell'EMA per discutere su quali informazioni rilasciare, ha fatto emergere delle opinioni profondamente discordanti.³⁵ Un rappresentante dell'industria biofarmaceutica Abbvie, Neal Parker, ha affermato che alcuni dati sulle reazioni avverse devono essere considerate segreti commerciali. Inoltre ha specificato che Abbvie reputa informazioni commerciali riservate anche decisioni tattiche interne sulle modalità di studio di un medicinale, i rapporti con i regolatori e come vengono risolti i problemi riscontrati durante le sperimentazioni cliniche.³⁶ Queste informazioni non possono essere protette dal brevetto, ma possono aiutare il diretto concorrente qualora ne venisse a conoscenza. Inizialmente. Decisione del Mediatore europeo.

Decisione sull'inchiesta di propria iniziativa OI / 3/2014 / FOR relativa al rifiuto parziale dell'Agenzia europea per i medicinali di consentire l'accesso degli studi agli studi relativi all'approvazione di un medicinale

Questa indagine riguarda il modo in cui l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) dovrebbe smistare le richieste di accesso ai documenti contenenti informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali. Specificamente l'attenzione è rivolta all'accesso pubblico a tre studi clinici sull'adalimumab (Humira) un farmaco antinfiammatorio ampiamente venduto. Nel 2013 EMA ha deciso di concedere l'accesso pubblico a questi report clinici. Tuttavia, la società farmaceutica che commercializza il medicinale (AbbVie) ha avviato un procedimento giudiziario contro l'EMA che ha causato il mancato rilascio dei rapporti. Nel 2014, prima della conclusione del procedimento giudiziario, EMA e AbbVie hanno stipulato un accordo extragiudiziale in base al quale l'EMA concederebbe l'accesso pubblico alle versioni redatte delle relazioni. Il Mediatore ha contattato l'EMA per verificare se le redazioni siano state giustificate. A seguito di questo controllo, il Mediatore non era convinto che tutte le redazioni fossero idonee. Il Mediatore ha quindi avviato un'inchiesta, di propria iniziativa e per l'interesse della popolazione, sulla divulgazione dei dati. Nel corso dell'inchiesta è emerso che EMA, in risposta ad altre richieste di accesso pubblico per le

stesse relazioni, aveva rilasciato versioni molto più complete di esse. Dopo l'accordo con Abbvie l'EMA ha rilasciato versioni redatte³⁷. Il Mediatore ha ritenuto che alcune di queste redazioni fossero giustificate (a causa della necessità di proteggere i dati personali). Ma non era convinto che altre redazioni, che avevano la finalità di proteggere gli interessi commerciali, fossero plausibili. Come osservazione generale, il Mediatore ha rilevato che, se le informazioni contenute in un documento hanno implicazioni per la salute degli individui (come le informazioni sull'efficacia di un farmaco), l'interesse pubblico per la divulgazione generalmente è superiore a qualsiasi interesse di protezione dei segreti commerciale. La salute pubblica ha sempre una maggiore rilevanza rispetto ai segreti commerciali. Alla chiusura dell'inchiesta, il Mediatore ha riconosciuto che l'EMA ha compiuto progressi molto importanti con la sua policy sulla trasparenza, adottata il 2 ottobre 2014 e in vigore dal gennaio 2015. Tuttavia, in relazione a alcune parti specifiche delle relazioni, il Mediatore ha messo in discussione la continua necessità da parte dell'EMA di proteggere le informazioni riservate. Al fine di promuovere dei miglioramenti, il Mediatore ha formulato diversi suggerimenti all'EMA per quanto riguarda la sua futura pratica in questo settore.

▪Antefatto dell'inchiesta

1 Il Mediatore avvia questa inchiesta di propria iniziativa per approfondire le modalità con cui l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha affrontato una richiesta di accesso del pubblico agli studi clinici relativi a Humira, un farmaco antinfiammatorio usato per trattare malattie come l'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, malattia di Crohn, colite ulcerosa e psoriasi. L'inchiesta è di interesse pubblico, non solo perché riguarda la trasparenza delle relazioni finalizzate alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale ampiamente utilizzato, ma anche per l'approccio che propone di fornire l'accesso pubblico riguardo tutti gli studi clinici detenuti da EMA.

2. Nel 2012 EMA ha ricevuto una richiesta di accesso pubblico a tre report clinici presentati all'EMA per promuovere alcune modifiche alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Humira : studi CSR M02-404 e CSR M04-691, relativi alla richiesta di estendere l'autorizzazione all'immissione in commercio per includere il trattamento della malattia di Crohn e lo studio CSR M05-769, presentata al fine di aggiornare il riepilogo delle caratteristiche del prodotto e rimuovere una raccomandazione d'uso.

3. L'EMA ha deciso di concedere l'accesso ai rapporti nel gennaio 2013. Tuttavia, prima di poter adottare tale decisione, AbbVie, la società farmaceutica che attualmente commercializza Humira, ha chiesto al Tribunale dell'Unione europea di annullare la decisione dell'EMA di concedere

l'accesso ai report e di attuare misure ad interim che bloccassero il rilascio delle relazioni fino a quando il Tribunale non avrebbe pronunciato tale richiesta di annullamento.

4. Quando il Mediatore è stato informato dei provvedimenti adottati da AbbVie, ha chiesto al Tribunale di consentirle di intervenire sul caso. Il Tribunale ha accettato la richiesta nel settembre 2013. Il Mediatore ha poi presentato il suo intervento al Tribunale in cui ha spiegato perché ritiene che i report dovrebbero essere divulgati.

5. Nel frattempo, il 25 aprile 2013, il presidente del Tribunale ha approvato la richiesta di provvedimenti provvisori di AbbVie che impedivano effettivamente all'EMA di rilasciare le relazioni fino al momento in cui il Tribunale avrebbe dichiarato la correttezza dell'operato dell'EMA. Per giustificare la sua posizione, il Tribunale ha dichiarato che la questione del principio che disciplina l'accesso del pubblico ai rapporti di studio clinici non può essere stabilita per la prima volta da un giudice che decide su una domanda di provvedimenti provvisori, ma richiede piuttosto un esame approfondito nel contesto della causa principale. Ha aggiunto che il caso solleva questioni complesse che meritano di essere risolte attraverso un esame approfondito nel contesto della causa principale. Il presidente aggiunge che la questione riguardante il fatto che l'interesse pubblico possa tuttavia giustificare la divulgazione, richiederebbe una valutazione sul perché Abbvie ritiene che tali dati non dovrebbero essere divulgati dal momento in cui sono ritenuti segreti commerciali. Tale analisi dei vari interessi presenti dovrebbe richiedere delle delicate valutazioni, che devono essere oggetto della decisione della Corte in merito.

6. L'EMA ha quindi presentato un ricorso alla Corte di giustizia dell'Unione europea contro l'ordine del presidente del Tribunale.

7. Il 28 novembre 2013 il vicepresidente della Corte di giustizia europea ha annullato l'ordinanza del presidente del Tribunale che concede misure provvisorie. Ha osservato che misure provvisorie servono ad evitare "danni gravi e irreparabili" alla parte che chiede le misure provvisorie. Ha aggiunto che, per stabilire l'esistenza di un "danno grave e irreparabile", è necessario dimostrare che il danno è prevedibile con un sufficiente grado di probabilità. Pertanto, la parte che chiede un provvedimento provvisorio deve almeno dimostrare i fatti che costituiscono la base della sua affermazione che è probabile un "danno grave e irreparabile". Il vicepresidente della Corte di giustizia europea non è d'accordo che tale standard di prova sia stato rispettato. Ha affermato che AbbVie dovrebbe presentare tale prova per quanto riguarda le informazioni specifiche o i documenti che riteneva riservati. Ha osservato che le misure provvisorie potrebbero essere concesse solo per quanto riguarda le informazioni specifiche o i documenti specifici. Ha concluso affermando che spettava al presidente del Tribunale esaminare se sia stato possibile autorizzare l'accesso parziale ai tre rapporti di studio clinici sulla base delle prove presentate da AbbVie.

8. Dopo uno scambio di opinioni, EMA e AbbVie hanno raggiunto un accordo su una versione dei documenti richiesti da divulgare. EMA ritirerà quindi la sua decisione del gennaio 2013 concedendo ampio accesso ai documenti richiesti. Ora quindi si impegna a rilasciare i tre rapporti redatti in modo conforme all'accordo extragiudiziale stipulato con AbbVie.

9. Di conseguenza, il Tribunale non ha avuto la possibilità di pronunciarsi su due punti: 1) se la richiesta di provvedimenti provvisori di AbbVie sia stata concessa e 2) se la decisione dell'EMA del gennaio 2013 (che ha concesso un accesso molto più ampio) dovrebbe essere annullata.

10. Quando il Mediatore ha appreso di questi sviluppi nell'aprile 2014, ha chiesto all'EMA di fornirle le versioni dei rapporti che erano stati divulgati. L'EMA ha inviato al Mediatore i documenti redatti. Inoltre le ha fornito una breve spiegazione per le redazioni concordate. Il Mediatore, dopo un attento esame delle ragioni avanzate per le redazioni, non era convinto che tutte le redazioni fossero giustificate. Per questo motivo ha deciso di indagare sulla questione.

▪ L'inchiesta

11. Il 16 aprile 2014, il Mediatore ha aperto la presente inchiesta e ha chiesto (i) tutta la corrispondenza tra EMA e AbbVie in relazione alle nuove redazioni, (ii) la nuova decisione EMA, comunicata al cittadino che chiede l'accesso, indicando le giustificazioni per le redazioni e (iii) le versioni non redatte dei documenti richiesti, ovvero i tre rapporti clinici di studio: CSR M02-404, CSR M04-691 e CSR M05-769

12. Il Mediatore ha analizzato l'ampia documentazione fornita da EMA. Ha ritenuto che alcune modifiche siano giustificate, soprattutto quelle relative alla protezione dei dati personali. Tuttavia, ha identificato una serie di redazioni che a suo avviso erano problematiche. Ha chiesto a EMA di rispondere a 75 domande relative a queste redazioni.

13. L'EMA ha fornito una risposta dettagliata a tutte queste domande. Ha inoltre informato il Mediatore che nel frattempo aveva rilasciato gran parte delle informazioni restanti in risposta alle successive richieste di accesso a documenti da parte di un ricercatore. Il Mediatore ha quindi chiesto all'EMA di fornirle le versioni pubbliche più recenti dei rapporti richiesti.

14. Il Mediatore ha poi esaminato la risposta di EMA e le ultime versioni pubbliche dei rapporti.

Redazioni degli studi clinici richiesti

Argomenti presentati al Mediatore

15. Nella sua risposta alle domande del Mediatore, l'EMA ha osservato che le norme sull'accesso del pubblico ai documenti permettono di rifiutare di divulgare i documenti o parti di essi se tale divulgazione comprometterebbe determinati interessi, compresi gli interessi commerciali.

16. Ha affermato che l'EMA ha un ampio potere discrezionale nella valutazione scientifica che sostiene il principio della riservatezza per le informazioni contenute nei fascicoli di autorizzazione alla commercializzazione.

17. L'EMA ha spiegato che, nell'ambito del procedimento giudiziario, AbbVie (che fino ad allora aveva insistito affinché le relazioni fossero totalmente confidenziali) propone redazioni ai documenti richiesti. L'EMA ha dichiarato che, dal momento in cui il presidente del Tribunale aveva espressamente invitato l'EMA e AbbVie a dichiarare se avessero raggiunto un accordo sulla divulgazione, l'EMA ha esaminato attentamente le proposte di AbbVie. Mentre ha rifiutato alcune redazioni proposte, ha accettato quelle che erano strettamente legate allo sviluppo commerciale di Humira.

18. L'EMA ha rilevato che l'obbligo di dichiarare la motivazione di una redazione era limitato alla categoria di informazioni protette. Ha affermato che giustificare la redazione in dettaglio sarebbe in contrasto con l'uso efficiente delle risorse e rallenterebbe il rilascio dei documenti. L'EMA ha pertanto concluso che le redazioni erano in linea con il regolamento 1049/2001 e con la politica di accesso di documenti dell'EMA a partire dal 2010.

19. L'EMA ha inoltre osservato che i tre studi clinici sono stati nel frattempo soggetti a ulteriori richieste di accesso pubblico. Ogni volta che tale richiesta è stata fatta, EMA ha riesaminato le redazioni. Di conseguenza, le informazioni precedentemente redatte erano state, nel frattempo, divulgate da EMA (l'EMA ha identificato queste informazioni nella sua risposta al Mediatore).

20. L'EMA ha affrontato le preoccupazioni specifiche presentate dal Mediatore per alcune rimanenti rimaneggiamenti

21. In relazione alle redazioni nelle pagine 81 e 82 del rapporto clinico di studio (CSR) M04-691, l'EMA ha affermato che la sezione redatta descrive la raccolta, lo stoccaggio e la spedizione di campioni di sangue che sono stati utilizzati per lo studio. La descrizione dettagliata di questa procedura è stata interpretata come commerciale confidenziale.

22. A proposito della tabella 28 della CSR M04-691, l'EMA ha affermato di non poter legittimamente respingere l'affermazione di AbbVie secondo cui queste informazioni venivano utilizzate in un piano di sviluppo in corso per migliorare le regolazioni di dosaggio. Ha aggiunto che le informazioni redatte non andavano ad inficiare la comprensione delle informazioni scientifiche.

Allo stesso modo, il testo redatto nella Tabella 29 sarebbe stato utilizzato per uno sviluppo continuo volto ad esplorare l'aggiustamento della dose di Humira in diversi sottogruppi.

23. Per quanto riguarda le tabelle nelle pagine 258-261 in CSR M05-769, EMA ha spiegato che i dati redatti forniranno informazioni sugli sviluppi attuali di AbbVie di un nuovo regime di dosaggio. EMA ha aggiunto che AbbVie stava discutendo del nuovo regime di dosaggio con un organismo di regolamentazione non UE. I dati sono pertanto considerati commercialmente riservati in questa fase.

24. Infine, per quanto riguarda la redazione dei numeri di lotto da CSR M02-404, CSR M04-691 e CSR M05-769, l'EMA ha spiegato che i numeri di partita sono spesso formulati in modo da rendere noto il sito produttivo, il mese di fabbricazione e il numero di lotti specifici in un anno di calendario. La divulgazione di tali dati potrebbe, in sostanza, minare gli interessi commerciali di un'azienda.

La valutazione del Mediatore

Commenti generali

25. Un rapporto clinico di studio descrive dettagliatamente i test e le prove effettuate per determinare se un medicinale è sicuro ed efficace per il trattamento di malattie specifiche. L'EMA concede autorizzazioni all'immissione in commercio a livello europeo per i medicinali sulla base della sua valutazione di tali studi clinici.

26. La divulgazione pubblica dei rapporti clinici di studio serve per diversi scopi importanti.

27. Innanzitutto, consente al lavoro di EMA di essere sottoposto a revisione indipendente da parte di terzi, come i ricercatori. Essendo disposto a sottoporsi a una revisione indipendente, EMA genera e manterrà la fiducia del pubblico nella sua capacità di soddisfare la sua missione importante, delicata e complessa, che è quella di proteggere la salute delle persone.

28. Può anche accadere che la revisione indipendente delle informazioni, già analizzate da EMA nel contesto della sua analisi di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, identifichi in tempo utile ulteriori informazioni e approfondimenti di rilevanza per la sicurezza e l'efficacia dei medicinali.

29. I medici hanno bisogno di tutte le informazioni possibili riguardanti la sicurezza e l'efficacia dei medicinali da loro prescritti. E 'quindi molto importante che l'EMA comunichi quante più informazioni possibili sulle modalità con cui sono condotte le sperimentazioni e su come si arriva ai risultati di tali prove.

30. Il Mediatore riconosce e apprezza i passi significativi intrapresi dall'EMA per introdurre una maggiore trasparenza nel suo lavoro negli ultimi anni. Questi passaggi includono la nuova policy di EMA, in vigore a partire dal 1° gennaio 2015, sulla pubblicazione proattiva di rapporti clinici

31. Tuttavia, data l'importanza del ruolo dell'EMA, il Mediatore ritiene necessario valutare sempre con attenzione se vi è spazio per ulteriori miglioramenti. Ciò è tanto più importante poiché, nell'ambito del nuovo regolamento sulle prove cliniche dell'UE, l'EMA avrà il compito di determinare in che misura tutti i futuri studi clinici condotti nell'UE (e non solo quelli che vengono presentati all'EMA ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio) possa essere resa pubblicamente accessibile.

32. Qualsiasi restrizione al diritto della popolazione di accedere a documenti detenuti da enti pubblici dell'UE deve andare oltre quanto strettamente necessario per proteggere gli interessi definiti. Questi interessi, che sono definiti dalla normativa comunitaria sull'accesso del pubblico ai documenti (regolamento 1049/2001), includono la necessità di proteggere l'interesse pubblico in materia di privacy e dati personali, la necessità di proteggere lo scopo delle indagini e la necessità di proteggere gli interessi. Le eccezioni che proteggono alcuni di questi interessi, come la protezione dello scopo delle indagini e la tutela degli interessi commerciali, non si applicano quando esiste un interesse pubblico preponderante sulla divulgazione del documento in questione. Secondo il Mediatore, c'è sempre un interesse pubblico nella divulgazione di documenti contenenti informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali. Ogni volta che l'EMA riceve una richiesta di accesso pubblico a un rapporto clinico di studio o se considera la pubblicazione proattiva di tale rapporto, deve chiedere: 1) se il rapporto contiene informazioni che, se divulgate al pubblico, minano uno degli interessi e 2) e, in caso affermativo, se l'interesse pubblico per la divulgazione del documento supera quello degli interessi protetti

33. Nella presente fattispecie, il Mediatore accoglie con favore il fatto che l'EMA abbia ora pubblicato parti molto significative dei rapporti clinici di Humira. Questo è un grande passo avanti rispetto alla situazione nel 2013 e 2014. Nel 2013 AbbVie ha insistito affinché i documenti richiesti non fossero divulgati. Nel 2014, EMA ha raggiunto un accordo con AbbVie che ha portato alla pubblicazione di versioni redatta del rapporto. Tuttavia, queste redazioni erano ancora significative. L'EMA allora ha informato il Mediatore che la maggior parte delle informazioni precedentemente redatte è stata resa pubblica. Il Mediatore rileva che include informazioni che sembrano importanti per i medici e i ricercatori, come informazioni sui metodi di prova, informazioni sulla determinazione delle dimensioni del campione, informazioni sui risultati di test.

L'analisi delle redazioni

34. L'art. 4, n. 2, del regolamento n. 1049/2001 consente all'EMA di:

"(. . .) rifiuta l'accesso a un documento in cui la divulgazione comprometterebbe la tutela degli interessi commerciali di una persona fisica o giuridica, inclusa la proprietà intellettuale, [. . .] a meno che non vi sia un interesse pubblico preponderante per la divulgazione".

35. All'avvio di questa inchiesta, il Mediatore ha rilevato che AbbVie, quando ha raggiunto un'intesa con l'EMA (cfr. Il precedente paragrafo 8), ha riconosciuto all'EMA un'ampia serie di redazioni che aveva chiesto. Tuttavia, esaminando le ragioni avanzate per queste ampie redazioni, il Mediatore ha cercato di constatare che queste ragioni erano spesso estremamente generali. Ha quindi esposto le sue preoccupazioni in 75 domande poste all'EMA

36. La ragione principale sostenuta per giustificare le redazioni è relativa al fatto che presumibilmente le informazioni fossero "rilevanti per un programma di sviluppo in corso".

37. Il Mediatore accetta che sia possibile che le informazioni contenute in un rapporto clinico di studio possano riguardare lo sviluppo di nuovi trattamenti e possibili nuovi farmaci. Tali informazioni possono essere informazioni commerciali riservate (le aziende non desiderano che i concorrenti conoscano i loro futuri piani di sviluppo del prodotto). Il pubblico ha anche un interesse per le società che sviluppano nuovi farmaci e nuovi trattamenti specifici, informazioni sulle modifiche del protocollo e informazioni sulle modifiche statistiche .

38. Tuttavia, l'EMA non deve basarsi sulla semplice affermazione che le informazioni riguardano un programma di sviluppo in corso. Deve garantire che abbia informazioni sufficienti dall'azienda sul programma di sviluppo in modo da dimostrare la sua esistenza e il suo interesse commerciale delle informazioni che lo riguardano. Agire in un modo diverso significherebbe consentire ad un'azienda di valutare se l'informazione sia genuinamente commerciale o, peggio, consentire ad un'azienda di presentare denunce infondate per quanto riguarda la riservatezza commerciale delle informazioni. In questo contesto, il Mediatore osserva che l'obiettivo principale di un rapporto clinico di studio è quello di verificare che un medicinale sia sicuro e che sia efficace nel trattamento di malattie specifiche nell'uomo. Sarebbe puramente incidentale che un rapporto clinico di studio contenga informazioni che non riguardano la sicurezza e l'efficacia di un medicinale nel trattamento di quelle malattie per cui è destinato. Pertanto, le informazioni contenute in un rapporto clinico di studio relativo allo sviluppo futuro di nuovi prodotti o possibili usi supplementari del prodotto in questione non sarebbero tipici.

39. Naturalmente, ciò non significa che l'EMA, dopo aver ottenuto informazioni su un programma di sviluppo, sia necessariamente tenuto a divulgare tutte le informazioni su quel programma di sviluppo per giustificare una redazione. Piuttosto, significa che l'EMA dovrebbe sempre essere in grado di rassicurare la popolazione che ha ottenuto tutte le informazioni necessarie per decidere se una redazione è giustificata. Dovrebbe anche essere consapevole del fatto che il Mediatore, se viene sollevato il problema, controlla se l'EMA ha ottenuto informazioni sufficienti per essere certi che si tratti di informazioni commerciali.

40. Il Mediatore ha inoltre chiesto all'EMA di commentare il fatto che erano trascorsi molti anni dalla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio in questione (i documenti sono risalenti almeno al 2007). Pertanto, ha avuto delle perplessità sul fatto che questi dati fossero inerenti a processi di sviluppo in corso.

41. Per quanto riguarda la sentenza in merito al fatto che le informazioni riguardano effettivamente lo sviluppo in corso (di nuovi trattamenti e di nuovi medicinali), il Mediatore riconosce che l'EMA, in qualità di organo tecnico altamente competente, è in grado di riconoscere la veridicità delle dichiarazioni di Abbvie, ovvero se le informazioni riguardano uno studio in corso o meno. Il Mediatore, tuttavia, insiste affinché l'EMA deve, per poter prendere una visione informata su tali affermazioni, assicurarsi di fornire informazioni sufficientemente dettagliate e aggiornate per sostenere tali affermazioni.

42. Anche se, in via eccezionale, un rapporto clinico di studio dimostra di contenere informazioni commerciali riservate, queste informazioni dovranno ancora essere diffuse se esiste un interesse pubblico preponderante per la divulgazione.

43. Sulla questione di un interesse pubblico prevalente, il Mediatore sostiene che, se le informazioni contenute nel documento in questione presentano chiare implicazioni sulla salute, come nel caso delle informazioni sull'efficacia di un medicinale, l'efficacia relativa di un medicinale o la sicurezza di un prodotto, è molto probabile che l'obbligo di interesse pubblico prevalga.

44. In questo contesto, il Mediatore ha chiesto all'EMA di dichiarare se le informazioni redatte relative agli sviluppi in corso siano informazioni pertinenti all'attuale utilizzo clinico di Humira, sia utilizzo per il quale è stato registrato, sia l'utilizzo off-label. Ha inoltre chiesto all'EMA se i ricercatori / professionisti potrebbero utilizzare queste informazioni per comprendere meglio il rapporto rischio-beneficio derivante dal trattamento dei pazienti con il medicinale Humira. Il motivo

per cui queste domande sono state poste è che, anche se alcune informazioni riguardano uno sviluppo in corso (come lo sviluppo di un nuovo trattamento), lo sviluppo potrebbe riferirsi anche ad un noto "possibile" utilizzo del prodotto e potrebbe anche essere il caso che i medici stanno già utilizzando il prodotto, off-label, per quell'uso. In tali circostanze, inoltre, esisterebbero forti motivi per valutare, se il prodotto viene utilizzato off-label, che esiste un interesse pubblico preponderante per la divulgazione delle informazioni in questione. Tale interesse pubblico prevalente sarebbe basato sul fatto che tali informazioni potrebbero essere utili per consentire una migliore comprensione di tale utilizzo off label.

45. Secondo il Mediatore, la tutela della salute pubblica sarà sempre preponderante rispetto agli interessi commerciali.

46. Il Mediatore ritiene inoltre che AbbVie non solo doveva fornire a EMA ragioni dettagliate e convincenti per spiegare il motivo per cui la divulgazione di informazioni specifiche comprometterebbe i suoi interessi commerciali (come già accennato, ha semplicemente fornito delle spiegazioni generali), ma anche spiegare perché tali informazioni non riguardano la sicurezza e l'efficacia di Humira per il trattamento di malattie, sia attraverso l'impiego per cui è stato commercializzato che l'impiego off-label. In quel momento l'EMA avrebbe dovuto decidere se le spiegazioni erano esaustive.

47. Per quanto riguarda le riduzioni molto limitate che rimangono nelle tre relazioni di studio cliniche, il Mediatore ritiene che la maggior parte di essi riguardi la necessità di proteggere i dati personali. Il Mediatore non ha alcuna osservazione specifica da fare su queste redazioni. Tuttavia, farà osservazioni su quattro serie di redazioni per le quali potrebbero esistere preoccupazioni.

48. La prima serie di redazioni riguarda la sezione 9.5.4 della CSR M04-691. L'EMA ha affermato che le pagine 81 e 82 contengono una descrizione dettagliata della procedura utilizzata da AbbVie per la raccolta, la conservazione e la spedizione di campioni di sangue, in parte considerate informazioni commerciali confidenziali. Quando si confronta con la prima versione dei documenti divulgata, l'EMA ha ora concesso l'accesso alla maggior parte del testo precedentemente modificato. Il Mediatore riconosce questo passo verso una maggiore trasparenza. Tuttavia, due misurazioni continuano ad essere redatte.

49. Il Mediatore non è convinto dalla spiegazione fornita dall'EMA sul perché, sebbene la maggior parte di queste informazioni potessero essere diffuse, queste informazioni dovessero rimanere segrete; EMA afferma che potrebbe rilasciare la maggior parte delle informazioni in quanto aveva

verificato che le informazioni erano già di pubblico dominio. In primo luogo, non è chiaro al Mediatore perché queste due misurazioni sarebbero considerate commerciali confidenziali, soprattutto quando AbbVie sembra aver rilasciato dati molto simili. Il Mediatore ritiene che sarebbe stato più convincente se l'EMA avesse chiesto a AbbVie informazioni su come queste due misure siano state distinte, sostanzialmente o contestualmente, da altre misure. In secondo luogo, è chiaro che se le informazioni sono già pubbliche, non ci sarà motivo per cui l'EMA dovrebbe eliminare tali informazioni dai rapporti di studio clinici. Non si può basare un argomento sulla redazione con il semplice fatto che le informazioni non siano ancora in pubblico dominio. Uno degli scopi principali delle norme dell'UE sull'accesso del pubblico ai documenti è garantire il rilascio di informazioni che non sono già note. Un documento può essere nascosto al pubblico solo nel caso in cui la sua divulgazione possa compromettere uno degli interessi pubblici o privati protetti dalle norme dell'UE sull'accesso del pubblico ai documenti.

50. La seconda serie di redazioni riguarda parti delle tabelle 28 e 29 in CSR M04-691, contenenti dati sulle risposte cliniche a Humira in diversi sottogruppi. L'EMA ha sostenuto che questa redazione è giustificata dal fatto che le informazioni dovrebbero essere utilizzate in un piano di sviluppo in corso per migliorare le regolazioni di dosaggio in diversi sottogruppi. Non è però evidente che i dati presentati nelle tabelle potrebbero essere rilevanti per le modifiche sul dosaggio. I dati infatti presentano risposte cliniche allo stesso dosaggio della medicina sottoposta a test in diversi sottogruppi. Non misura le risposte cliniche a diversi dosaggi di Humira. Altre parti di questa sezione del rapporto, che comprendono le due tabelle in questione, sono state inizialmente redatte sulla stessa base, ovvero il piano di sviluppo in corso per migliorare le regolazioni di dosaggio in diversi sottogruppi. Tuttavia, la maggior parte della sezione, incluso il testo di accompagnamento delle due tabelle, è stata pubblicata in seguito alle richieste di accesso pubblico.

51. La decisione dell'EMA di divulgare solo alcune delle informazioni relative alle procedure in corso e il fatto di non spiegare in modo adeguato il motivo per cui alcune informazioni sono ritenute commerciali riservate e quindi non sono diffuse, solleva preoccupazioni. L'EMA ha sostenuto che il valore delle informazioni redatte "per la comprensione delle informazioni scientifiche relative all'uso per cui è stata approvata Humira, non può generare in modo ragionevole alcun svantaggio per il richiedente".

52. Il Mediatore osserva che la persona che richiede l'accesso non è tenuta a motivare la domanda. Le ragioni per la richiesta di accesso non sono pertinenti alla decisione sul fatto che il documento richiesto possa essere reso disponibile pubblicamente.

53. Ancora più importante, la giustificazione di una redazione deve basarsi su un argomento convincente ovvero che la divulgazione delle informazioni potrebbe causare danni specifici (ad

esempio la perdita del valore economico di un segreto commerciale). Se viene dimostrato un tale danno, diventa pertinente, nell'ambito della valutazione del fatto che esiste un interesse preponderante alla divulgazione, decidere se la divulgazione delle informazioni genera anche vantaggi pubblici (ad esempio, rivelando importanti informazioni rilevanti per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del prodotto).

54. Ciò significa che un'istituzione non può rifiutare l'accesso semplicemente perché il documento sarebbe di minimo valore per la persona che richiede l'accesso.

55. In ogni caso, il Mediatore non è convinto che il valore del testo redatto sia minimo. Il testo che accompagna le due tabelle non divulgate è stato divulgato nel successivo accesso alle richieste dei documenti. Tale testo non si riferisce ai valori numerici presentati nelle tabelle e non contiene commenti su tutti i risultati inclusi nelle tabelle. Per quanto riguarda la tabella 28, il testo non include un commento sul raggiungimento del CR-70 per gli utenti fumatori o non fumatori, bevitori o non bevitori e persone colpite da HACA (sta per anticorpi anti-chimerici umani. Questo anticorpo può svilupparsi nei pazienti sottoposti a terapia con malattia autoimmune con il farmaco Infliximab. Infliximab può causare nel paziente lo sviluppo di anticorpi verso il farmaco stesso). Inoltre, sembra che ci siano alcune incoerenze tra il testo relativo alla Tabella 29 e i dati presentati nella stessa tabella. Mentre il testo afferma che non esistono differenze clinicamente importanti tra i sottogruppi presentati nella tabella, i dati numerici presentati esprimerebbero piuttosto una conclusione diversa in almeno alcuni dei sottogruppi.

56. I dati clinici contenuti nelle tabelle sono dunque di massima rilevanza. Anche se i dati modificati sono informazioni commerciali confidenziali, è deplorabile che l'EMA non abbia valutato se esista un interesse pubblico preponderante per la divulgazione delle tabelle nella loro interezza.

57. La terza redazione che potrebbe essere problematica è la riduzione parziale delle tabelle 41, 42, 43 e 44 in CSR M05-769 nella sezione 11. 4. 1. 5. 1 (Istologia). Praticamente l'intera sezione è stata redatta nella prima versione pubblica del documento. L'EMA ha basato questa decisione sul fatto che le informazioni sono state considerate informazioni commerciali riservate dal momento in cui la sua pubblicazione fornirà un "approccio [nello sviluppo di AbbVie] per esplorare nuovi end-point nel contesto di un nuovo regime di dosaggio [discusso] con un organismo di regolamentazione extracomunitario. " Come punto preliminare, non è chiaro perché questa particolare sezione sarebbe correlata a un nuovo regime di dosaggio. Inoltre, le tabelle redatte non contengono infatti dati relativi a diversi regimi di dosaggio, ma piuttosto i dati relativi alle reazioni cliniche in momenti diversi. Se esiste una spiegazione che chiarisce questo problema, l'EMA dovrebbe fornire se viene richiesta una richiesta di accesso per questi dati.

58. Il Mediatore nota inoltre che la maggior parte delle informazioni precedentemente redatte da queste sezioni è stata divulgata nelle successive richieste di accesso. Mentre il Mediatore accoglie con favore questa decisione, non è chiaro perché esista una necessità costante di redigere le tabelle 41, 42, 43 e 44. In particolare, in relazione alla tabella 44, in cui alcuni dei valori numerici sono stati successivamente divulgati e alcuni no, non è chiaro come questa riduzione parziale potrebbe proteggere le discussioni con un organismo di regolamentazione non UE. Allo stesso modo, le discussioni con un organismo di regolamentazione non UE sono state utilizzate anche come base per redigere le sezioni 9. 5. 1. 1. 6 e 9. 5. 1. 1. 7 e la sezione 13. 1 in CSR M05-769. Questi testi furono tuttavia divulgati successivamente.

59. Il Mediatore rileva inoltre che il testo relativo alle tre tabelle redatte, che è stato reso noto nel successivo accesso alle richieste dei documenti, è descrittivo e vago. Non contiene valori numerici, ma descrive solo i risultati. I dati clinici contenuti nelle tabelle sono dunque di massima rilevanza. Anche se i dati redatti sono informazioni commerciali riservate, è deplorabile che l'EMA non abbia valutato se esiste un interesse pubblico preponderante per la divulgazione delle tre tabelle nella loro interezza.

60. La quarta redazione riguarda numeri di lotto . L'EMA ha affermato che i numeri di lotto sono spesso formulati in modo da indicare il sito di produzione, il mese di fabbricazione e il numero del lotto specifico nell'anno civile e che ciò potrebbe minare gli interessi commerciali di un'azienda.

61. Non è chiaro come la conoscenza pubblica di un numero di lotto comprometterebbe qualsiasi interesse commerciale. I numeri di lotto appaiono su tutti i medicinali venduti (sono stampati su ogni scatola di medicinale immessa sul mercato). Non è in alcun modo evidente come la divulgazione di queste informazioni, resa generalmente disponibile per i farmaci venduti ogni giorno, sarebbe nel caso di un medicinale soggetto a una sperimentazione clinica, comprometterebbe qualsiasi interesse commerciale.

62. Il Mediatore, pertanto, non è convinto che la divulgazione dei numeri di lotto, relativi ai medicinali utilizzati molti anni fa in uno studio clinico, pregiudicherebbe gli interessi commerciali di AbbVie.

63. Il Mediatore rileva altresì che l'EMA è tenuta a ponderare l'interesse delle parti (ad esempio la popolazione) quando prende una decisione sulla divulgazione di informazioni commerciali. L'opinione di EMA non indica se effettivamente ha effettuato una tale valutazione per ciascuna delle redazioni in questione. Il Mediatore si rammarica soprattutto perché l'interesse pubblico in questione è la protezione della salute pubblica e, nel caso specifico, la verifica della sicurezza e dell'efficacia di

un farmaco ampiamente usato per il trattamento di una patologia. A questo proposito, il Mediatore osserva che i numeri di lotto possono infatti avere valore clinico. Se si verifica un effetto clinico specifico o l'assenza di effetti clinici specifici in relazione a un determinato lotto di farmaci, ma non in relazione ad altri lotti, vuol dire che tale effetto riguarda un singolo lotto (e non il medicinale come tale). È pertanto importante che i medici e altri ricercatori sappiano se i numeri di lotto di un test corrispondono ai numeri di lotto in altri test.

64. Per concludere, il Mediatore non è convinto che le redazioni contenute nella versione pubblica più recente dei documenti richiesti siano giustificate.

65. Il Mediatore ritiene che l'EMA debba presentare una relazione in cui spiega i motivi per cui ha attuato la revisione dei dati relativi agli studi clinici da cui è possibile comprendere e verificare se la redazione sia giustificabile o meno.

66. Il Mediatore osserva inoltre la tesi dell'EMA secondo cui l'onere di fornire una spiegazione troppo dettagliata comprometterebbe l'uso efficace delle sue risorse. L'EMA ha sostenuto che si dovrebbe fare riferimento solo alla "categoria di informazioni protetta dalla pertinente eccezione". Tale approccio generale è però giustificato solo quando una richiesta si riferisce ad un "numero manifestamente irragionevole di documenti" che "paralizzerebbe molto" il corretto funzionamento dell'istituzione. In tal caso, l'istituzione può astenersi dal svolgere un esame concreto e individuale di ciascuno dei documenti

67. Allo stesso tempo, il Mediatore è sensibile alle pressioni imposte ad un'autorità pubblica con risorse limitate. A suo avviso, è quindi importante cercare delle soluzioni per sfruttare al meglio le risorse pubbliche, senza sacrificare in alcun modo il diritto fondamentale del cittadino al pubblico accesso ai documenti.

68. Il Mediatore si aspetterebbe che l'EMA fornisse delle giustificazioni precise al richiedente su domande inerenti le redazioni.

69. L'attuazione della nuova politica di trasparenza proattiva dell'EMA, entrata in vigore il 1 ° gennaio 2015, è inoltre particolarmente importante a questo proposito. Lo scopo dichiarato della policy è assicurare la pubblicazione proattiva dei dati di sperimentazione clinica, nonché l'accesso a set di dati completi per le parti interessate. Nel marzo 2016, l'EMA ha pubblicato indicazioni dettagliate per le aziende farmaceutiche su come conformarsi a questa policy. Ciò include indicazioni su: i) gli aspetti procedurali relativi alla presentazione di rapporti clinici; (ii) come identificare e

redigere informazioni commerciali riservate nelle relazioni cliniche; (iii) come rendere anonimi i rapporti clinici. Le aziende devono presentare una versione redatta proposta che giustifichi il motivo per cui le informazioni commerciali riservate sono state oscurate. L'EMA può richiedere ulteriori chiarimenti, a cui le aziende devono rispondere, prima che EMA pubblica la versione definitiva redatta.

70. Il Mediatore è lieto di notare che l'onere di produrre una versione redatta dello studio clinico è stato assegnato all'azienda farmaceutica che chiede un'autorizzazione all'immissione in commercio da mettere a disposizione per l'EMA accompagnata da una giustificazione obiettiva per ogni redazione.

71. Il Mediatore è particolarmente lieto di osservare le indicazioni fornite alle società farmaceutiche per la redazione di informazioni commerciali confidenziali. Prende atto di miglioramenti per quanto riguarda il rilascio di informazioni sugli end-point secondari, sugli emendamenti di protocollo, sui metodi statistici e sulle informazioni relative alla sicurezza come le reazioni avverse. Il Mediatore è rassicurato dal fatto che l'EMA abbia tratto importanti lezioni dalla serie di indagini del Mediatore condotte nel corso dell'ultimo decennio.

72. Il Mediatore rileva la dichiarazione dell'EMA che prevede di apportare ulteriori aggiornamenti alla sua guida. Nello spirito di un impegno costruttivo, il Mediatore propone il seguente suggerimento sulla base della sua gestione dell'inchiesta di propria iniziativa :oltre a richiedere ad un'azienda farmaceutica che chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio (o il suo emendamento) di fornire all'EMA un versione redatta dello studio clinico, con una giustificazione oggettiva per ogni redazione, l'EMA potrebbe richiedere all'azienda di produrre un calendario di pubblicazione, specificando le categorie di informazioni che possono essere divulgate. Un piano di divulgazione pubblica dovrebbe certamente indicare che tali informazioni saranno rese pubbliche se e quando i dettagli dello sviluppo diventeranno di dominio pubblico (ad esempio in riviste scientifiche) o se il prodotto inizia ad essere usato in modalità off-label.

73. Il Mediatore ritiene che la totalità di un rapporto di studio clinico dovrebbe essere infine reso noto; con la sola eccezione assoluta rappresentata dai dati personali dei pazienti che potrebbero essere contenuti in un rapporto.

74. Il Mediatore suggerisce inoltre che l'EMA dovrebbe considerare che esiste sempre una ragionevole motivazione per la divulgazione delle informazioni, laddove le informazioni in questione

hanno un valore clinico per medici e ricercatori (per quanto riguarda la comprensione la sicurezza e l'efficacia di un prodotto per gli usi a cui è destinato, incluso l'utilizzo "off-label"). Tali informazioni dovrebbero essere sempre divulgate anche quando la divulgazione rischia di compromettere gli interessi commerciali di un'azienda. La salute pubblica deve sempre superare gli interessi commerciali.

75. La presente inchiesta non si basa sul reclamo; il Mediatore non ha ricevuto un reclamo riguardo la mancanza di accesso pubblico ai documenti Humira. Piuttosto, la presente inchiesta si concentra sull'approccio generale di EMA quando si tratta di richieste di accesso a rapporti clinici di studio. Mentre il Mediatore ha espresso alcune perplessità per quanto riguarda delle modifiche apportate ai documenti di Humira (che non sono di ampia portata rispetto alle precedenti redazioni), è molto soddisfatta dei progressi compiuti dall'EMA. Su questa base e dopo aver illustrato la sua analisi di come l'EMA potrebbe agire in relazione alla pubblicazione di relazioni cliniche in futuro, il Mediatore ritiene che ulteriori indagini in materia non siano giustificate nel contesto della presente inchiesta. Il Mediatore, tuttavia, propone l'ulteriore suggerimento all'EMA, in caso di ricezione di nuovi accesso alle richieste di documenti per studi CSR M02-404, CSR M04-691 o CSR M05-769, che riesamina la necessità di mantenere le attuali riduzioni.

Conclusione

Sulla base dell'indagine di propria iniziativa, il Mediatore chiude con la seguente conclusione: L'obiettivo della ricerca è stato raggiunto; nessuna ulteriore indagine è giustificata in questo momento. L'Agenzia europea dei medicinali sarà informata di questa decisione.

Suggerimenti per il miglioramento

Il Mediatore invita l'Agenzia europea dei medicinali:

1. al fine di garantire continui miglioramenti, prendere in considerazione la necessità che le società che chiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio forniscano all'EMA un piano di divulgazione pubblica, specificando le categorie di informazioni che possono essere divulgate attualmente e in una data successiva e all'evento che innescherà tale divulgazione;

2. anche per garantire continui miglioramenti, sempre considerando che vi è un interesse pubblico prevalente e prezioso per la divulgazione dei documenti in cui le informazioni che detengono hanno un valore clinico per medici e ricercatori (per quanto riguarda la comprensione della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto per gli usi per cui è stato approvato, incluso gli usi "off-label");

3. nel caso dei rapporti di studio clinici in questione nella presente inchiesta, si consiglia di riconsiderare la necessità di mantenere le restanti redazioni, effettuate allo scopo di proteggere gli interessi commerciali, se riceve nuove richieste di accesso a tali relazioni.

Emily O'Reilly

9 giugno 2016

TABELLA EMA VS ABBVIE

	EMA	ABBVIE	MEDIATORE EUROPEO
2012	Riceve richiesta di accesso pubblico a tre CSR ³⁸ su Humira		
GEN 2013	Accoglie la richiesta e concede l'accesso a CSR	Ricorre al Tribunale per impedire la divulgazione dei dati	
25 APR 2013		Il Tribunale accoglie la richiesta. Non vengono divulgati i dati.	
SET 2013			Il Tribunale consente a Emily O' Reilly di intervenire sul caso

	Presenta il ricorso alla Corte di Giustizia europea contro la decisione del Tribunale		
28 NOV 2013	Il Vice-presidente della Corte di Giustizia europea accetta il ricorso		
	Raggiungono un accordo extra-giudiziale secondo il quale l'EMA diffonderà i CSR redatti ³⁹ .		
16 APR 2014			Apri un'inchiesta in seguito a redazione documenti e chiede ad EMA: documenti redatti e documenti non redatti.
			Chiede ad EMA spiegazioni sulle redazioni
	Risponde alle domande del Mediatore e afferma di continuare a rilasciare i documenti che vengono richiesti		
	Ha ampio potere discrezionale nella valutazione delle CCI ⁴⁰		

	Ha accettato le redazioni proposte da Abbvie		
	La versione redatta riguarda la raccolta e lo stoccaggio di campioni di sangue. La descrizione della metodologia specifica rientra nelle informazioni riservate		
		Le informazioni redatte servivano per studi per migliorare il dosaggio	
	Le informazioni redatte dovevano essere presentate ad ente regolatorio extra-UE, quindi si trattava di CCI		
	Sono stati redatti i dati di numeri di lotto poiché rendono riconoscibile sito produttivo e mese di fabbricazione (rientrano tra le informazioni commerciali)		
			Ema deve divulgare i dati per: consentire revisione indipendente e aiutare i medici nella scelta del

			farmaco
	Ha redatto dati in CSR M04-691. Nelle richieste successive non sono stati redatti Due dati sono ancora oscurati.		Ha riconosciuto ad EMA che ha compiuto passi verso la trasparenza. Non ritiene giustificabile la redazione dei due dati
	Sono stati redatti alcuni dati di CSR M04-691, tabelle 28-29 perché i dati devono essere utilizzati in un piano di studi in corso		In caso di redazione devono essere aggiunte giustificazioni che dimostrino che la divulgazione sia dannosa per l'azienda.
	Ha redatto dati delle tabelle 41-42-43-44 di CSR M05-769		Ha accolto positivamente il fatto che in seguito siano stati divulgati.
	Ha redatto i numeri di lotto		Ritiene che non dovessero essere redatti poiché la divulgazione non avrebbe danneggiato gli interessi commerciali di Abbvie
			Il numero di lotti potrebbe essere un dato clinico ad es. potrebbero essere presenti effetti clinici specifici in un dato lotto

			Invita l'EMA a ponderare sempre l'interesse delle parti ed anteporre la salute del cittadino alla tutela dei segreti commerciali
			Promuove la nuova policy dell'EMA in materia di trasparenza ⁴¹ .
			Consiglia all'EMA di invitare le aziende a stabilire un calendario delle pubblicazioni
			Consiglia all'EMA di divulgare sempre i dati utili a medici e ricercatori
			Promuove la diffusione di tutti i dati di CSR, ad eccezione dei dati personali del pz.

CAPITOLO 3

INTRODUZIONE

Attualmente la ricerca in ambito farmaceutico si pone l'obiettivo di sviluppare farmaci altamente selettivi, che abbiano un'ottima efficacia e i minori effetti collaterali possibili ma per ottenere questi risultati sono necessari molti anni di studi e prove che possono anche rivelarsi infruttuose. Le industrie farmaceutiche destinano alle fasi di ricerca e sviluppo un'importante fetta dei loro fatturati, ovvero cifre che si aggirano sui 2,6 miliardi di dollari.⁴² Se circa 5000-10000 composti entrano nella pipeline di ricerca e sviluppo, soltanto uno verrà utilizzato dal paziente. Gli studi iniziano con la sperimentazione pre-clinica e proseguono con la sperimentazione clinica. Tutti gli step hanno il fine di ottenere le informazioni per la valutazione dell'attività farmacologica e gli effetti tossici. Nella fase pre-clinica gli studi vengono condotti sugli animali, nel maggiore rispetto possibile, attenendosi ai protocolli definiti dalle Buone Pratiche di Laboratorio (Good Clinical Practice). L'armonizzazione delle procedure da seguire a livello internazionale durante gli studi clinici è stata definita nell'International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), un progetto internazionale a cui hanno aderito le Agenzie regolamentatorie di Europa, Giappone e Stati Uniti. La fase clinica è costituita da I, II, III, IV fase ma si tratta di una suddivisione teorica perché nella pratica non sempre viene rispettata ma aiuta le aziende a definire un piano economico e le tempistiche. Da qualche anno si è registrata l'apertura nei confronti della sperimentazione clinica pediatrica. Infatti bisogna considerare che la popolazione di età compresa tra gli 0 e i 16 anni ha la necessità di farmaci idonei mentre è molto diffusa la pratica dell'utilizzo del farmaco testato sull'adulto in modalità "off-label". Sebbene la legislazione in materia tuteli la salute e il benessere del minore ci sono tuttora molte ritrosie nel sottoporre un bambino a dei test clinici partendo da un'erronea convinzione poiché la tutela della salute del minore passa anche attraverso degli studi per ottenere farmaci adeguati all'età del bambino. E' emersa la necessità anche nel contesto delle sperimentazioni cliniche di uniformare le legislazioni vigenti negli Stati dell'Unione Europea perché questa frammentazione giuridica ha causato una riduzione sensibile delle richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica. Il 16 aprile 2014 il Parlamento ha adottato il Regolamento sulla sperimentazione clinica, che abolisce la Direttiva 2001/20/CE , il cui principio basilare è che una sperimentazione clinica possa essere condotta solo rispettando i diritti, la tutela della salute e il benessere del soggetto che volontariamente si offre alla ricerca e solo ha lo scopo di produrre dei dati affidabili e robusti. Gli obiettivi che si prefigge sono l'armonizzazione e la semplificazione delle procedure nazionali e l'aumento della trasparenza attraverso la costituzione del portale UE. La semplificazione prevede che sia presente un unico

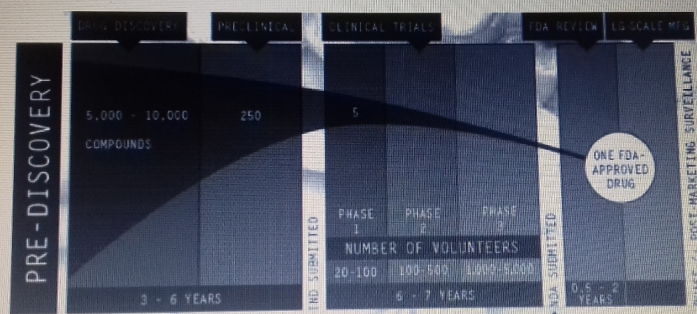
portale UE contenente tutti i dati degli studi fruibili da tutta la popolazione dopo la decisione, positiva o negativa, sull'autorizzazione all'immissione in commercio di quel medicinale. Il Regolamento entrerà in vigore non prima del 2019.

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'obiettivo ambizioso che si prefiggono gli studiosi quando si trovano davanti a una o più molecole è quello di trasformarle in un medicinale innovativo e utile per la salute della popolazione. Il processo di sperimentazione clinica è costituito da quattro fasi che devono essere superate dal composto in studio per poter ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'industria farmaceutica destina una fetta importante del proprio fatturato alle prime due fasi del processo, ovvero la ricerca e lo sviluppo del farmaco. Dati alla mano si ritiene che vengano investiti circa 2,6 miliardi di dollari e nonostante possa sembrare una cifra esorbitante bisogna considerare che affinché si possa trovare sul mercato il medicinale, sono necessari innumerevoli studi e prove su moltissime molecole. Durante questo processo rischioso e spesso infruttuoso, sullo studio di circa 5-10000 composti che entrano nella pipeline di ricerca e sviluppo, soltanto uno otterrà l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte degli enti regolatori. Oltre al fattore economico bisogna considerare che vengono spesi circa 10- 15 anni prima che un farmaco possa entrare in commercio. Le fasi della sperimentazione clinica sono rappresentate da :

- Fase di ricerca scientifica e di scoperta (drug discovery) di composti destinati a diventare potenziali farmaci;
- Fase di ricerca preclinica
- Fase clinica, suddivisa in I, II, III, IV fase
- Richiesta di registrazione e autorizzazione all'immissione in commercio.⁴³

Figura 1. Il processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco [2].



Scoperta e sviluppo di un farmaco

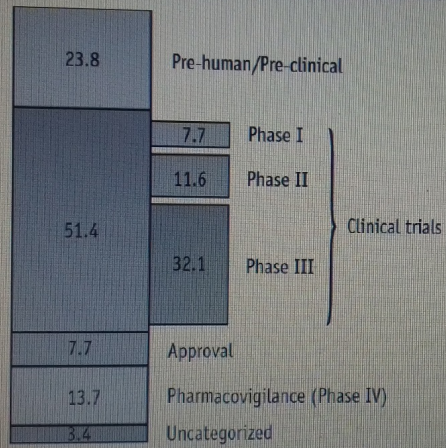
11

Nella fase denominata drug discovery si studia inizialmente e si identifica il target su cui il potenziale farmaco deve agire, ad esempio un anomalo processo biochimico, un microrganismo, un legame molecolare alterato. Talvolta però è anche difficile conoscere l'esatto meccanismo di una patologia. La ricerca in ambito farmaceutico sta continuando a sviluppare farmaci caratterizzati dalla selettività nei confronti del bersaglio e può proseguire verso questo indirizzo grazie all'apporto offerto dalla genomica e dalla proteomica. Stabilito il target, lo studio prosegue con la determinazione di quali caratteristiche dovrebbe avere la molecola in grado di colpire il bersaglio, si cerca quindi il "lead compound" letteralmente composto guida, ovvero il precursore del principio attivo. Il lead compound può essere di origine naturale. Si pensi infatti ai taxani, potenti antitumorali, all'acido acetilsalicilico, agli antimalarici a base di chinina. Oppure ci si può affidare alla sintesi chimica o alle biotecnologie che attraverso la tecnica del DNA ricombinante possono inserire un gene che codifica ad esempio per una data proteina con attività terapeutica all'interno del DNA di un organismo ospite e poi farlo crescere in un fermentatore per produrre la proteina. Ad esempio con questa tecnica per la prima volta venne prodotta l'insulina, approvata dalla FDA nel 1982. Nella successiva fase di sperimentazione pre-clinica viene analizzato il composto in termini di sicurezza per l'uomo e di attività farmacologica. Vengono effettuate delle sperimentazioni sugli animali, seguendo attentamente le norme stabilite dalla Buona Pratica di Laboratorio Good Laboratory Practices con il fine di evitare atroci sofferenze agli animali. Sia in Italia che in Europa la legge consente l'uso di animali allo scopo di ricerca perché è l'unico modo per effettuare determinati test: non esiste purtroppo un metodo alternativo in grado di predire la tossicità del composto in studio.

Però quando è possibile, gli studi vengono effettuati su colture cellulari o su tessuti oppure con l'ausilio di simulazioni al computer. A livello internazionale è partito da tempo il processo volto ad un'armonizzazione delle procedure da seguire in laboratorio durante una sperimentazione con l'*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH, Conferenza internazionale di armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione delle specialità medicinali per uso umano) (8), un progetto internazionale a cui aderiscono i paesi UE, gli Stati Uniti e il Giappone. Le GCP (Good Clinical Practice) esprimono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica da applicare durante la progettazione, la conduzione e la registrazione dei risultati di studi clinici. Le GCP sono state adottate nel 1996 dall'Unione Europea e recepite in Italia attraverso il Decreto Ministeriale DM 15 luglio 1997 n. 162.(9) Inserito nelle norme sopracitate c'è il consenso informato, uno strumento che permette al soggetto che volontariamente si offre alla sperimentazione di avere tutte le informazioni necessarie sui rischi a cui va incontro e i benefici. La sperimentazione pre-clinica viene effettuata "in vitro" quindi su campioni biologici oppure "in vivo" su modelli animali. In questa fase vengono eseguite prove approfondite per valutare la tossicità del composto in studio. Vengono quindi valutate la tossicità acuta, la tossicità per somministrazione ripetuta, la mutagenesi, la tossicità per la riproduzione e successivamente inizia la sperimentazione clinica sull'uomo. Questa è la parte che richiede i maggiori sforzi economici ma anche la più complessa perché ha il fine di scoprire e verificare la farmacocinetica, la farmacodinamica, gli effetti collaterali e le eventuali reazioni avverse del composto in studio e preservare la salute del soggetto che si è prestato volontariamente allo studio, ma anche ragionare in una prospettiva futura, pensare infatti ai moltissimi utilizzatori di questo potenziale medicinale. Richiede di rispettare tutti i protocolli riconosciuti e stabiliti a livello internazionale e in tal modo permette il rispetto dei principi etici, un elemento che sicuramente non può fare da sfondo. Oltre alle norme ICH-GCP, un altro documento di riferimento è rappresentato dalla Dichiarazione di Helsinki, un documento internazionale che è stato elaborato dall'Associazione Medica Mondiale e successivamente revisionata, è un punto di riferimento sui principi etici da rispettare in una ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani ma anche i campioni biologici di origine umana e altri dati identificabili. La suddivisione in quattro fasi è una semplificazione che è stata adottata dalla FDA che è stata adottata anche dalle industrie farmaceutiche per progettare lo studio, valutare le tempistiche e ridistribuire le risorse. Ovviamente si tratta di una mera suddivisione teorica che nella pratica non sempre viene rispettata dal momento in cui in alcune fasi avanzate possono essere eseguite prove appartenenti a fasi precedenti. Ad esempio, vengono condotte su un composto che si trova già in fase III delle prove tipiche della fase I necessarie per stabilire la farmacocinetica in particolari categorie di pazienti oppure gli effetti che può avere con la co-

somministrazione con alcuni farmaci. La sperimentazione clinica è articolata in quattro fasi. Alla fase I partecipano circa 100-200 volontari sani divisi in due o tre gruppi di 20-30 individui a cui viene somministrata una dose della sostanza, estrapolata dalle ricerche sugli animali, e in seguito più dosi settimanali (studio dose escalation, per ottenere la dose per uso terapeutico). La durata di questa fase è di circa 9-24 mesi. La sperimentazione è aperta solo ad individui sani ricoverati in strutture sanitarie sotto lo stretto controllo medico. Un'eccezione può essere rappresentata da pazienti affetti da patologie oncologiche in fase avanzata su cui vengono sperimentati farmaci altamente tossici per i quali non sarebbero possibili alternative terapeutiche già approvate. Inoltre deve essere prestata particolare cautela nella sperimentazione di prodotti biotecnologici perché aumenta il rischio di sviluppare anticorpi. Vengono quindi esaminati l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del potenziale medicinale e la sua farmacodinamica e si valutano la sicurezza e la tollerabilità. Si passa poi alla fase II, della durata di circa due anni, in cui la sostanza in esame viene somministrata a 200-400 pazienti, un numero ancora esiguo, che costituiscono un campione il più possibile omogeneo. Il fine è quello di ottenere informazioni riguardanti il rapporto dose/risposta, la farmacocinetica e una conferma dell'attività terapeutica e della tollerabilità. Alla fase III partecipano circa 2000-4000 individui che rappresentano un campione statisticamente significativo e rappresentativo della popolazione a cui è rivolto il farmaco. In realtà negli studi su patologie metaboliche e cardiovascolari il campione può avere numeri più importanti ed essere costituito da 10000 pazienti. La somministrazione del principio attivo avviene per alcuni mesi e gli effetti vengono monitorati per circa 3-5 anni. Ha come obiettivo stabilire il rapporto sicurezza/efficacia, a breve e lungo termine, il valore terapeutico assoluto/relativo e decretare evidenti vantaggi di efficacia e tollerabilità rispetto ai prodotti già presenti in commercio. La fase IV è una fase importantissima. Nelle fasi precedenti infatti la popolazione a cui è somministrato il farmaco è circoscritta e quindi i dati sulle reazioni avverse, le reazioni gravi, le interazioni con altri farmaci sono incomplete. La fase post-marketing è fondamentale per la conoscenza del profilo di efficacia e sicurezza.

Figura 2. Allocation of R&D Investments by Function (%).



Fonte: PhRMA, Annual Member Survey 2014 (percentages calculated from 2012 data).

SPERIMENTAZIONE CLINICA PEDIATRICA

La popolazione pediatrica, costituita dai bambini di età compresa tra gli 0 e i 16 anni, richiede farmaci differenti rispetto agli adulti. Nell'età evolutiva infatti si verificano continui cambiamenti negli organi e nelle funzioni e una differente risposta al medicinale. In particolar modo, si osservano modifiche nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, ovvero i farmaci si distribuiscono in modo differente a seconda del rapporto tra la massa corporea e i grassi e possono interferire con i processi di maturazione fisica, psichica e cognitiva ed anche con le parti ossee. Nell'età adolescenziale possono inoltre interferire con gli ormoni sessuali. Per questi motivi è necessario ricorrere alla sperimentazione clinica sul paziente pediatrico per garantire la sicurezza dei medicinali specifici per uso pediatrico. Da un'indagine svolta nel 2002 si evince che in tutto il mondo solo il 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli destinati all'uso pediatrico sono stati oggetto di studi clinici sul bambino necessari a valutare il rapporto rischio/beneficio. (European Commission 2002, Better medicines for children) .La carenza di farmaci per uso pediatrico è direttamente correlata alla carenza di sperimentazione clinica sul minore. La causa principale è connessa strettamente a problemi etici dal momento in cui esiste una certa ritrosia da parte di medici e genitori a sottoporre i bambini a prove di studio clinico. Questa però è una opinione comune errata perché l'esclusione dei bambini dalle sperimentazioni cliniche non è un modo per proteggerli. Al contrario se davvero si desidera tutelare la loro salute e il loro benessere è necessario effettuare degli studi per medicinali destinati ai minori e diversificati a seconda delle fasce di età.⁴⁴ Di conseguenza la maggior parte dei farmaci viene utilizzata "off label" ovvero sono dispensati medicinali testati sull'adulto e di cui non si conoscono gli effetti collaterali sul bambino, e quindi si assiste ad un'importante incidenza degli eventi avversi. Ben presto ci si è resi conto che la sperimentazione clinica pediatrica doveva essere controllata ancor più strettamente rispetto a quella compiuta negli adulti e che quindi non bastava rispettare i protocolli enunciati nella Dichiarazione di Helsinki e nelle GCP. Nel 1999 le Agenzie Regolatorie di Stati Uniti, Europa e Giappone riunite nella Conferenza Internazionale di Armonizzazione (ICH) adottano la "Guida alla conduzione degli studi clinici in età pediatrica" che descrive le condizioni in cui una sperimentazione può essere condotta sul minore (CPMP/ICH/2711/99). Questa guida definisce determinati aspetti in primis l'inizio degli studi e in questo caso intervengono molte variabili come il tipo di prodotto, la gravità e la specificità della malattia, l'esistenza o meno di terapie alternative. Poi viene affrontata la tipologia degli studi che possono essere di :

- Farmacocinetica;
- Farmacodinamica;

- Distribuzione;
- Efficacia;
- Sicurezza.

Gli studi di farmacocinetica, farmacodinamica e distribuzione vengono svolti in pazienti e non in volontari e generalmente sono sufficienti studi a dose singola e si estrapolano da dati provenienti da studi su adulti. Mentre per definire i dosaggi è necessario condurli in pazienti con fasce di età differenti. Gli studi di efficacia invece sono test specifici richiedono la scelta di end-point specifici e di strumenti di valutazione adatti all'età analizzata. Inoltre vengono svolti studi di sicurezza nei quali vengono analizzati la tossicità, gli eventi avversi che possono essere tipici dell'età pediatrica e non dell'età adulta, gli eventi avversi che possono manifestarsi solo a distanza di anni. Le Linee guida inoltre classificano le età pediatriche come :

- Pretermine : viene considerata l'età gestazionale, il peso alla nascita;
- Neonato a termine (0-27 giorni) : assume particolare importanza la variabilità del volume di distribuzione del medicinale dovuto alla differente percentuale di contenuto corporeo in grassi e acqua;
- Lattante (1-23 mesi) : in questo periodo sono importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea;
- Bambini (2-11 anni o 2-6 anni o 7-11 anni) : sono fasi della crescita caratterizzate dall'aumento ponderale, dalla crescita ossea;
- Adolescenti (≥ 11 anni) : si verifica un aumento dei livelli di ormoni sessuali con cui i medicinali possono interferire.

Viene inoltre affrontato l'aspetto etico della sperimentazione e quindi viene stabilito che è necessario istituire un Comitato Etico "ad hoc" e inoltre che il reclutamento dei pazienti deve avvenire in modo non coatto attraverso l'espressione del Consenso informato non solo da parte del legale rappresentate ma anche direttamente dal bambino. Inoltre viene chiaramente espressa la necessità di non sottoporre il bambino a pratiche rischiose e di ridurre il più possibile il disagio per le procedure sperimentali. La legislazione europea e conseguentemente quella italiana compiono un altro passo ai fini della tutela della salute e della sicurezza del minore mediante l'approvazione da parte del Parlamento europeo del "Regolamento europeo per la sperimentazione di farmaci per bambini" (CE) n. 1901/2006 il primo giugno 2006 e recepito da tutti gli Stati dell'Unione Europea il 26 gennaio 2007. Nel Regolamento vengono stabiliti quattro elementi fondamentali :

- il comitato pediatrico (Pediatric Committee, PDCO);
- il piano di indagine pediatrica (Pediatric Investigation Plan, PIP) ;

- l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA)
- altri strumenti di informazione, trasparenza ed incentivo alla crescita.

Il comitato pediatrico è costituito da cinque membri del comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Product for Human Use, CHMP) che sono nominati dallo stesso CHMP, un membro nominato da ciascun Paese dell'Ue, tre membri che rappresentano gli operatori sanitari e tre membri che rappresentano le associazioni di pazienti. Per evitare potenziali conflitti di interesse, non intercorrono interessi economici o di altra natura tra i membri e le industrie farmaceutiche e mettono a disposizione le proprie competenze per valutare tutti gli aspetti inerenti allo sviluppo e alla commercializzazione del medicinale. Inoltre hanno il compito di valutare e approvare i piani di indagine terapeutica per i pazienti pediatrici che partecipano agli studi e per la popolazione pediatrica. Ai fini della valutazione dei PIP bisogna tener presente che gli studi clinici devono essere realizzati solo se apportano degli evidenti benefici alla popolazione e che le esigenze per la realizzazione degli studi clinici della popolazione pediatrica non devono causare ritardi nell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali destinati ad altre popolazioni di pazienti. Il PIP è il documento su cui si basano lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali per la popolazione pediatrica e viene presentato al Comitato Pediatrico dell'EMA. All'interno è contenuta una descrizione della malattia, la diagnosi e il trattamento e le differenze tra l'adulto e il bambino e sono presenti una serie di dati come le informazioni chimiche sull'attuale formulazione e i dati di studi clinici e non clinici. Inoltre sono presenti i piani per una formulazione del farmaco più idonea all'età pediatrica ad esempio una forma farmaceutica differente, liquida anziché solida. Seppur estremamente necessaria, la sperimentazione clinica sul minore genera interrogativi di natura etica non trascurabili. Ci troviamo dinanzi ad un minore che non può decidere autonomamente e deve affidarsi alle decisioni dell'adulto quale suo tutore legale e confidare nella sua capacità di discernimento.

REGOLAMENTO 536/2014

La tutela della salute del cittadino ha da sempre rappresentato una priorità per l'Unione Europea e un obiettivo da perseguire attuando misure per promuovere la salute del cittadino e garantire la sicurezza sanitaria. Nel 1965 viene promulgata la direttiva 65/65/CEE, successivamente integrata dalla direttiva n.75/319/CEE e aggiornata negli anni, che regola strettamente l'immissione in commercio dei farmaci per garantire quindi la distribuzione di medicinali efficaci, con alto standard qualitativo e sicuri.⁴⁵ La CEE a suo tempo aveva messo in atto una serie di azioni indirizzate alla promozione della ricerca e dell'innovazione nell'ambito farmaceutico, rendendo tale settore in grado di competere con Stati Uniti e Giappone. Nel 2001 la Comunità Europea attua la direttiva 2001/20 /CE del 4 aprile 2001 “ concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano” che disciplina la sperimentazione clinica ponendo particolare attenzione sulla tutela dei diritti e della sicurezza del soggetto e sulla affidabilità e solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, sulla tutela ottimale della salute dei soggetti arruolati, che non dovrebbero mai essere inseriti in sperimentazioni cliniche considerate superate o ripetitive all'interno della Comunità o in paesi terzi. Ben presto però ha disatteso le aspettative e mostrato molte criticità portando la Commissione, nel 2008, a presentare la “Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni – Medicinali sicuri, innovativi e accessibili : una nuova visione del settore farmaceutico” Bruxelles,10.12.2008/COM(2008)666 definitivo.⁴⁶ L'industria farmaceutica assume un ruolo centrale per la salute e il benessere della popolazione dato che produce medicinali ma anche nell'economia e nell'occupazione, sebbene rispetto agli anni '90, nei primi anni duemila abbia manifestato una flessione in negativo riguardante la ricerca , rispetto a Stati Uniti e Asia. Inoltre bisogna porre l'attenzione sulla mondializzazione del settore che offre sicuramente dei vantaggi poiché si registra l'apertura di nuovi mercati nei paesi emergenti. Soprattutto bisogna considerare una dislocazione a livello mondiale del lavoro. Infatti un farmaco commercializzato nell'EU è frutto di ricerche svolte in Europa, di sperimentazioni cliniche avvenute in paesi in via di sviluppo come l'India e dell'utilizzo di sostanze farmaceutiche attive importate dai paesi asiatici. Se da un lato bisogna cogliere l'opportunità del mercato più ampio, dall'altra non bisogna dimenticare il principio cardine ovvero la tutela della popolazione. Infatti se fasi della sperimentazione clinica possono essere trasferiti in paesi nei quali a fronte di costi minori, sono minori le garanzie di tutela dei diritti fondamentali.E quindi si avverte la necessità di tutele uniformi a livello internazionale. Il 30 marzo 2010 la Commissione europea emana l'”Assesment of the functioning of the “Clinical Trials Directive “ 2001/20/EC (CTD) in cui sono contenuti i risultati di una consultazione pubblica

riguardo la valutazione del funzionamento della direttiva 2001/20/CE che ha coinvolto sperimentatori, sponsor, industrie farmaceutiche, ospedali, EMA, pazienti. E' emerso un giudizio negativo dalle parti interessate riguardante le procedure troppo complesse e l'applicazione disomogenea della direttiva negli Stati membri che hanno portato ad una riduzione del numero di autorizzazioni alla sperimentazione clinica e ad un aumento dei costi della stessa. Il 22 marzo 2011 l'EMA avvia il data base europeo delle sperimentazioni cliniche EudraCT che avrebbe dovuto contenere tutte le informazioni riguardanti tutti gli studi clinici farmaceutici autorizzati ed in corso in Europa consultabili da tutti i cittadini. Quindi oltre alla trasparenza si proponeva come mezzo per evitare doppioni di studi clinici. Nel frattempo prosegue il percorso per la modifica della direttiva 2001/20/CE e nel 2012 la Commissione Europea ha presentato il *Documento di lavoro dei servizi della Commissione-Sintesi della relazione della valutazione d'impatto sulla revisione della direttiva 2001/20/CE sulla sperimentazione clinica (SWD(2012)201 final) che accompagna il documento Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE*. In questo documento si sottolineano le criticità della Direttiva, bocciata dalla maggior parte degli stakeholders. Quindi la Commissione ha deciso di muoversi verso nuove normative idonee a rispondere alle esigenze imposte dal mercato attuale. Dato che uno dei problemi maggiormente riscontrati nella Direttiva 2001/20/CE è stato il differente recepimento da parte degli stati membri, questa volta si decide di promulgare un Regolamento. Il Regolamento, infatti, è un atto giuridico vincolante che deve essere applicato in tutte le sue parti dagli stati membri a differenza della direttiva che è un documento che stabilisce degli obiettivi a cui gli Stati membri possono arrivare decidendo autonomamente come procedere. Le istituzioni europee in fase di realizzazione di questo regolamento hanno posto l'attenzione su una parola: semplificazione. Semplificazione vuol dire offrire agli Stati membri procedure lineari per la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, ma anche armonizzare le leggi nazionali e l'iter burocratico. In tal modo promotori e sponsor sono incentivati a fare ricerca anche grazie all'abbattimento dei costi e alla cooperazione transfrontaliera. Questo è un modo per soddisfare la necessità di rendere l'Europa competitiva nella ricerca clinica. Semplificare vuol dire anche creare un unico portale UE dove inserire la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e tutti i dati e le informazioni relative alla sperimentazione clinica e un database europeo, accessibile al pubblico. Il controllo è demandato all'EMA. Il 27 maggio 2014 viene pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento 536/2014 del Parlamento e del Consiglio Europeo del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. E' costituito da 85 "considerando" che enunciano i principi recepiti dai 99 articoli. Il primo "considerando" determina un principio fondamentale, ovvero, la dignità, la sicurezza e il

benessere dell'uomo devono essere rispettati e prevalere su qualsiasi altro interesse durante la sperimentazione clinica.⁴⁷ Le basi del presente Regolamento sono rintracciabili nell'Art.114 e nell'art.168 paragrafo 4 lettera c) TFUE in base ai quali vengono perseguiti due obiettivi inscindibili uno dall'altro ovvero : creare un mercato interno della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano con un livello elevato di tutela della salute e fissare degli alti standard di sicurezza per la salute umana. Coerentemente con l'articolo 114 vengono armonizzate le norme in materia di sperimentazione clinica al fine di promuovere il funzionamento del mercato interno in vista di una sperimentazione che coinvolge più stati europei, ma non solo. Viene riconosciuta la validità dei dati prodotti da trials clinici e la possibilità della circolazione dei medicinali utilizzati in tali studi. Inoltre, coerentemente con l'art.168 paragrafo 4 lettera c) TFUE è stabilito un altissimo standard di sicurezza dei medicinali. Gli studi svolti nell'UE producono dati robusti e affidabili e quindi questo garantisce alla popolazione l'immissione in commercio di medicinali per uso umano sicuri. Il Regolamento 536/2014 CE è stato accolto come un documento rivoluzionario poiché propone una serie di novità in materia di sperimentazione clinica, a partire proprio dalla definizione attribuita al termine. Per la prima volta viene fatta una distinzione tra “studio clinico” e “sperimentazione clinica” nell'articolo 2, ai fini di una maggiore trasparenza dal momento in cui nelle legislazioni di alcuni stati membri esiste la dicotomia tra “studio clinico” e “sperimentazione clinica”. Con il primo intendiamo uno studio effettuato sui soggetti umani per scoprire gli effetti farmacocinetici quindi assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione, gli effetti farmacodinamici, le reazioni avverse. La sperimentazione clinica, secondo l'articolo 2, è uno studio che soddisfa una delle seguenti condizioni :

- a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
- b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
- c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

Le “sperimentazioni a basso livello di intervento” o dette anche low-intervention clinical trial devono rispondere a determinati requisiti : i medicinali in fase di sperimentazione, ad esclusione del placebo, sono autorizzati; il loro utilizzo deve essere conforme alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio oppure che l'uso dei medicinali sperimentali abbia un fondamento scientifico e supportato da un ingente numero di pubblicazioni scientifiche che ne evidenzino efficacia e sicurezza in uno degli stati membri interessati; infine è importante che le procedure

diagnostiche o di monitoraggio comportino solo rischi minimi. A differenza delle altre sperimentazioni in cui possono verificarsi anche rischi per la sicurezza dovuti al medicinale o all'intervento. Possono quindi essere utilizzate nella valutazione di trattamenti standard e diagnosi standard in modo da ottimizzare l'utilizzo dei medicinali oppure per la valutazione dei farmaci off-label. E' il promotore che decide se la sperimentazione è a basso livello di intervento e se da una parte riduce sensibilmente i costi e i tempi di approvazione, dall'altra aumenta il rischio di un contenzioso con SMI (Stati Membri Interessati) qualora non ci sia l'accordo su tale classificazione. E' importante che la legislazione sia al passo con il progresso scientifico il quale ha tracciato un percorso, verso sperimentazioni cliniche sempre più selettive e rivolte a sottogruppi di popolazione specifici, ad esempio con le stesse mutazioni genetiche. Bisognerà quindi coinvolgere un numero maggiore di pazienti provenienti dai diversi stati membri. La direttiva 2001/20 non è stata in grado di armonizzare le differenti legislazioni nazionali. E' stato quindi molto difficile gestire delle sperimentazioni che coinvolgevano vari Stati membri. quindi I legislatori hanno lavorato in questa direzione, verso la cooperazione transfrontaliera per agevolare test clinici su una popolazione più ampia. Inoltre è stata incentivata la ricerca per lo sviluppo di medicinali orfani, come definiti nel regolamento CE n.141/2000 del Parlamento e del Consiglio europeo e di medicinali destinati a soggetti affetti da malattie gravi, debilitanti, e spesso potenzialmente letali ovvero malattie ultra-rare che colpiscono una persona su 50000 .La normativa in materia promuove una valutazione approfondita ma rapida delle domande di autorizzazione alla sperimentazione presentate per tali patologie. Ovviamente i tempi di risposta per la valutazione di una domanda devono rientrare nei termini anche per gli studi degli altri medicinali ed esaminare i benefici previsti a livello terapeutico e la rilevanza, ovvero i benefici per la sanità pubblica. Considerata la gravità di tali patologie il legislatore seguente regolamento viene specificato che i soggetti che partecipano alla sperimentazione, devono avere delle caratteristiche tipiche del potenziale utilizzatore del medicinale. Il Regolamento apporta delle novità riguardanti l'iter per ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione appellandosi sempre ai principi di snellimento della procedura e al contempo della salvaguardia dei diritti della dignità, del benessere e della sicurezza dei soggetti .Il promotore della ricerca presenta un'unica domanda elettronica attraverso il portale UE, rivolta a tutti gli stati membri, eliminando così le molteplici domande che in passato dovevano essere inviate a tutti gli Stati membri e designa un Reporting Member State (Stato Membro Relatore), il quale può accettare o meno. IN questo caso o nel caso in cui uno Stato si candidi a diventare relatore, è necessario notificare agli stati membri queste variazioni attraverso il portale UE .Lo stato membro relatore verrà selezionato mediante accordo tra gli Stati membri se nessuno vuole assumere questo ruolo. Entro dieci giorni avviene la convalida della domanda che dovrà essere effettuata dallo Stato Membro Relatore il quale

specifica se la sperimentazione clinica rientra nell'applicazione del regolamento e se la domanda è completa in tutte le sue parti. La decisione da parte dello stato membro relatore avviene dopo la consultazione con gli stati membri interessati. Trascorsi dieci giorni, se il promotore non ha ricevuto alcuna risposta prevarrà il principio, già presente nella Direttiva 2001/20/CE, del silenzio-assenso. Il promotore può procedere con i suoi studi. Se lo stato membro relatore esprime un parere negativo, lo sponsor ha dieci giorni di tempo per presentare osservazioni sulla domanda o completare la domanda già presentata. Se non regolarizza la propria posizione entro i termini stabiliti, la domanda sarà considerata decaduta. Lo step successivo è rappresentato dalla valutazione. Il RSM deve scrivere una relazione di valutazione Parte I, nella quale si valutano gli aspetti tecnico-scientifico, stato delle conoscenze, sicurezza, end-point, rischio/benefici. Nella parte II vengono valutati gli aspetti etici, informazioni sul consenso informato, e ogni stato membro dovrà valutarli singolarmente entro 45 giorni dalla data di convalida, modalità di arruolamento, lettera del medico curante. Tali decisioni vengono affidate a personale specializzato e qualificato e soprattutto indipendente dal promotore, dal centro di sperimentazione dai finanziatori coinvolti. Non deve quindi emergere un conflitto di interessi. Inoltre partecipano alla valutazione anche rappresentanti "non addetti ai lavori" pazienti o organizzazione di pazienti. L'esito della valutazione può essere positivo, negativo o può esserci l'autorizzazione solo a determinate condizioni. Si può verificare il caso in cui venga espressa una valutazione negativa sulla prima parte. Se uno Stato Membro ritiene che la sperimentazione clinica violi la normativa nazionale oppure non tuteli la dignità umana, espone le sue opinioni mediante il portale UE alla Commissione, agli Stati membri e al promotore. Se fosse il RSM ad esprimere parere negativo, la sua decisione dovrebbe essere accettata da tutti gli Stati Membri. L'avvio della sperimentazione deve avvenire dopo due anni. E' nella piena facoltà del promotore ritirare la domanda in qualsiasi momento e ripresentarla in un secondo tempo a qualsiasi stato membro interessato in cui svolgere la sperimentazione, ovviamente ripercorrendo l'iter sopracitato. I trials clinici in alcuni casi coinvolgono la popolazione costituita da soggetti deboli, ovvero minori, incapaci, donne in gravidanza o allattamento, persone affette da malattie rare o malattie ultra-rare e in tal caso sono necessarie nelle competenze specifiche in fase di valutazione. Nel caso del coinvolgimento di un minore vengono richieste ampie conoscenze in ambito pediatrico ed eventualmente consulenze su questioni cliniche, psicosociali e etiche. Queste ultime devono essere affrontate anche nel caso del coinvolgimento di un soggetto incapace. Inoltre la nomina di un rappresentante legale risponde alle legislazioni vigenti negli stati membri. (Durante le fasi di studio si possono apportare delle modifiche come la metodologia, il medicinale sperimentale, lo sperimentatore che richiedono una procedura di autorizzazione simile a quella iniziale, qualora abbiano un notevole impatto sulla sicurezza e la dignità del soggetto coinvolto.) La Carta dei Diritti

fondamentali dell'Unione Europea sancisce come diritti inviolabili la dignità e l'integrità umana e nessun soggetto può essere sottoposto a pratiche mediche o biologiche senza il consenso informato. Vengono mantenuti i principi sulla tutela del soggetto sanciti dalla direttiva 2001/20 attualmente abrogata. Nello specifico nell'Art.28 si ribadisce il principio secondo cui in qualsiasi sperimentazione i benefici devono essere superiori ai rischi che il soggetto corre durante queste pratiche e lo sperimentatore deve agire in modo tale da causare il minor dolore possibile. Inoltre viene prevista la figura di un medico qualificato che fornisce assistenza. Un'ampia sezione è stata dedicata al *consenso informato*. Il consenso informato, in conformità con le legislazioni internazionali è in forma scritta, datato e firmato dal soggetto e da un membro del gruppo di sperimentazione che precedentemente ha informato dettagliatamente il soggetto sullo studio e ha concesso un periodo di tempo adeguato per prendere la decisione. Inoltre il soggetto arruolato può in qualsiasi momento esercitare il proprio diritto alla *revoca del consenso*. Per evitare che una persona possa partecipare ad un progetto di ricerca per un mero guadagno economico, è vietato qualsiasi compenso economico, ma viene introdotta la norma secondo cui può ricevere un'indennità compensatoria per le spese e i mancati guadagni frutto della partecipazione alla sperimentazione. Secondo tale Regolamento la sperimentazione clinica viene condotta seguendo le linee guida della buona pratica clinica ICH e monitorata costantemente dal personale altamente specializzato e dallo sperimentatore per garantire risultati affidabili e solidi. Il continuo monitoraggio viene effettuato anche per la sicurezza del soggetto. La tutela della sicurezza del soggetto arruolato viene più volte ribadita nel Regolamento e passa anche attraverso l'attività di registrazione e documentazione di tutti le reazioni avverse gravi e inattese che possono verificarsi durante lo svolgimento della sperimentazione. Ma lo sperimentatore è tenuto a documentare anche tutti quegli eventi inattesi che comportano un aumento dei rischi rispetto ai benefici oppure tutti quegli eventi che comportano una variazione della somministrazione del medicinale sperimentale, tutti gli effetti collaterali devono essere registrati, segnalati all'Agenzia e inseriti nella banca dati UE in modo tale che ne vengano a conoscenza tutti gli Stati membri. Il fascicolo contenente queste informazioni deve essere conservato per almeno 25 anni e devono essere archiviate le cartelle cliniche del paziente. Questi sono documenti che devono essere leggibili per tutta la durata della conservazione. Il promotore però non vede di buon occhio l'aumento degli oneri per l'archiviazione che sono a proprio carico. Inoltre, sempre ai fini della sicurezza i medicinali sperimentali e anche quelli ausiliari devono essere etichettati, conservati e distrutti in modo appropriato per garantire l'affidabilità e la robustezza dei dati. Il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore hanno responsabilità civili e penali nei confronti dei soggetti arruolati e rispondono, come nel caso del risarcimento del danno, alle legislazioni dei paesi in cui avviene la sperimentazione. L'introduzione di un sistema di assicurazione proporzionale al rischio è

una novità accolta positivamente dal promotore poiché riduce i costi assicurativi e i costi amministrativo burocratici, pur mantenendo salda la tutela del soggetto. L'obiettivo già inizialmente citato è rappresentato dall'armonizzazione e dalla semplificazione della legislazione. Il fine perseguito è quello di uniformare le norme degli stati membri in materia di sperimentazione clinica, riducendo quindi l'autonomia legislativa a livello nazionale e in tal modo semplificare l'iter di presentazione della domanda. Un punto assolutamente innovativo è quello della creazione di un Portale UE dove inserire la domanda e i dati della sperimentazione. In questo modo sono facilmente consultabili da tutti gli stati membri e deve essere gestito dall'EMA. Nell'Art.80 viene specificato che i dati e le informazioni che arrivano al portale convergono poi nelle banche dati EU. Questo permetterà una maggiore trasparenza poiché tutti i dati delle sperimentazioni cliniche saranno fruibili dall'intera popolazione. L'articolo 81 descrive minuziosamente il database istituito dall'EMA e conferisce a quest'ultima la gestione di tale servizio e la fondazione assieme agli stati membri e alla commissione europea. L'Agenzia quindi è deputata al controllo dei dati e deve evitare una duplicazione di informazioni tra questa banca dati e l'Eudract e l'Eudravigilance. Quest'ultima è responsabile del controllo e della raccolta delle reazioni avverse che possono verificarsi in seguito all'assunzione di farmaci. La Banca dati UE identifica la sperimentazione con un numero a cui il promotore farà riferimento e potrà aggiungere informazioni in itinere. In questo modo risulta estremamente più semplice la consultazione dei dati da parte degli Stati Membri ma è aperta anche ad un pubblico più ampio, ovvero tutta la popolazione. E' quindi richiesto l'utilizzo di un linguaggio semplice e non tecnicistico. Esistono però delle eccezioni. Risultano inaccessibili alla popolazione i dati coperti da riservatezza, se rientrano in questi casi:

- a) Protezione dei dati personali,
- b) Protezioni di informazioni commerciali di carattere riservato, in particolare tenendo conto dello status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, a meno che non vi sia un interesse pubblico prevalente alla divulgazione ;
- c) Protezione di comunicazioni riservate tra Stati membri in relazione all'elaborazione della relazione di valutazione;
- d) Garanzia di una vigilanza efficace degli Stati membri in relazione all'elaborazione della relazione di valutazione.

La necessità di accessibilità al pubblico viene esplicitata rendendo la banca dati disponibile in tutte le lingue. Se l'EMA ha il ruolo di gestire il data base, è invece compito del promotore aggiungere informazioni riguardanti le eventuali modifiche apportate alla sua ricerca. Nell'Articolo 82 è ribadito il ruolo dell'EMA e del consiglio di amministrazione dell'agenzia che hanno il compito di verificare la piena funzionalità del database. Solo in quel momento entrerà in vigore Il regolamento 536/2014.

Regolamento diventerà pienamente applicabile nel 2019 dopo la fase di valutazione della completa funzionalità del portale e del database.

OPINIONI

La trasparenza e l'accesso ai dati derivanti da una sperimentazione clinica è un tema sul quale si sono confrontati e hanno dibattuto Agenzie Regolatorie, Parlamento europeo, associazioni di categoria e industrie farmaceutiche esponendo pareri differenti. L'Ema, attraverso la policy 070, promuove una maggiore diffusione dei dati di trials clinici, fruibili dalla maggior parte della popolazione. Infatti precedentemente le riviste scientifiche avevano il ruolo di divulgatori di questi dati ma lo facevano in modo sintetico e talvolta impreciso. Molte informazioni fondamentali per analizzare le modalità con cui è stato condotto uno studio clinico sono riportate nel protocollo, un documento che però non è sempre disponibile come appendice alle pubblicazioni scientifiche. L'Agenzia invece ritiene che sia necessario informare la popolazione attraverso la pubblicazione di tutti i dati, in modo da rendere il cittadino più consapevole dell'utilizzo dei farmaci. Infatti in passato i risultati di sperimentazioni cliniche e l'elaborazione dati erano un campo di interesse solo degli addetti del settore perché potevano compiere un'analisi critica dei dati. Ma da alcune inchieste è emerso che è importante anche la prospettiva del paziente. Nasce nel 2013 da un profondo interesse per questa problematica l'iniziativa All Trials promossa da Ben Goldacre e sostenuta da più di 250 organizzazioni 100 gruppi di difesa dei pazienti e di una casa farmaceutica, GSK, e di varie scuole di Medicina americane e sostenuta in Italia dalla Fondazione Gimbe.⁴⁸ Il co fondatore di All Trials è la rivista BMJ che si occupa di divulgazione scientifica pubblicando le ricerche originali e fa giornalismo investigativo. Promuovono quindi la diffusione di tutti i dati di studi clinici, anche in forma retroattiva. Ben Goldacre ritiene infatti che sia necessario conoscere anche tutti i dati di medicinali attualmente in uso per un utilizzo più consapevole da parte del cittadino. Le motivazioni alla base di questa mobilitazione sono di natura etica. Affinchè possa svolgersi uno studio clinico è necessaria la partecipazione di più figure: gli sperimentatori, le strutture sanitarie, il promotore o sponsor che investe un ingente capitale economico e il soggetto che si offre volontariamente alla sperimentazione senza il quale non sarebbe possibile realizzare ciò. E' quindi moralmente corretto che alla fine della sperimentazione il soggetto possa venire a conoscenza dei risultati. In passato si sono verificati casi in cui i volontari non hanno conosciuto l'esito della ricerca. Conoscere l'esito delle ricerche è fondamentale anche per i medici per poter decidere quale sia il migliore approccio terapeutico e per gli scienziati perché possono rielaborare criticamente i dati e nel caso, imparare dagli errori altrui. Pur mantenendo alcune riserve e ritenendo che alcuni punti siano perfettibili, hanno accolto positivamente l'iniziativa dell'Ema e quella del Parlamento europeo sull'attuazione del Regolamento UE 536/2014. Glaxo SmithKline è un'industria farmaceutica britannica, leader a livello mondiale che opera anche in Italia. La trasparenza ha assunto dagli inizi una certa rilevanza nella sua mission e si è sempre impegnata a fornire al cittadino il maggior numero di informazioni

possibili riguardanti le ricerche svolte. Infatti, accedendo al sito di GSK è possibile consultare una sezione dedicata alla trasparenza dove è presente il registro clinico che contiene i Clinical Study Reports.⁴⁹ Si tratta di rapporti di studi clinici che forniscono informazioni sulla progettazione, le metodologie utilizzate e i risultati degli studi clinici, tutti dati che vengono forniti alle Agenzie Regolatorie come EMA e FDA. Questi documenti pubblici sono riferiti a medicinali successivamente approvati ma anche medicinali il cui sviluppo è stato interrotto. Sono quindi accessibili al pubblico tantissimi dati e condivide l'idea della campagna All Trials di pubblicare anche i dati inerenti a medicinali già in uso, nello specifico quelli commercializzati dal 2000.⁵⁰ Si tratta quindi di un lavoro impegnativo che richiede l'istituzione di una sezione dell'azienda dedicata a rielaborare questi dati e renderli disponibili. E' bene precisare che la diffusione rispetta le regole di riservatezza del paziente e i suoi dati personali sono oscurati. Come precedentemente accennato, GSK ha offerto il supporto e aderito alla causa promossa da All Trials. Se aziende come GSK, Roche, Astra Zeneca, Roche e altri, accolgono positivamente l'intenzione di rendere disponibili i dati di studi clinici, da altre parti vengono espresse delle perplessità. Alcune associazioni di industrie farmaceutiche ritengono che la registrazione dei dati sul sito clinicaltrials.gov sia già un passo importante verso la trasparenza. Inoltre a differenza di altri comparti industriali, quello farmaceutico è soggetto a regole molto più stringenti, essendo obbligato a rendere disponibili molti dati. Questa ulteriore apertura è ritenuta apprezzabile ai fini della trasparenza, ma al contempo si corre il rischio di un'interpretazione mendace dei dati. Un ulteriore problema è rappresentato dalla protezione delle informazioni commerciali confidenziali. L'EMA garantisce che non sono presenti tra i dati che diffonde ma, seppur siano state adottate delle linee guida, il confine tra ciò che è pubblicabile e ciò che deve rimanere segreto è labile. Il segreto commerciale inteso come nuove formulazioni, scoperta di una nuova molecola efficace o processi analitici deve restare segreto poiché ha un forte interesse commerciale. Il promotore della ricerca investe cifre elevate nella ricerca e si aspetta di ottenere riscontro economico. Dal momento in cui questi dati sono diffusi, si ritiene che venga danneggiata la competitività di un'azienda. In modo semplice si può affermare che i dati divulgati sono accessibili anche ad esperti del settore, a scienziati che possono studiare i dati e arrivare alla scoperta di nuovi usi del medicinale in questione. E' un aspetto positivo per il progresso della scienza e il miglioramento della salute. anche un secondo uso non palesemente divulgato se fosse ovvio a qualche esperto del settore o se un secondo utilizzo viene scoperto in seguito alla pubblicazione dei dati inclusi nei Report di Studi clinici, ne viene compromessa la brevettabilità. Inoltre la divulgazione supera i confini europei e ha ripercussioni anche sul mercato americano dove la legislazione in materia impedisce la brevettabilità di un secondo utilizzo già divulgato. La FDA ha

promosso una politica differente in materia poiché fornisce solo dati riguardanti un certo numero di classi di farmaci, ma non i dati di un singolo medicinale.

CONCLUSIONI

La genesi di un farmaco è un processo lungo e laborioso che impegna risorse economiche e umane in studi, prove ed esperimenti. Un'azienda farmaceutica investe una fetta consistente del proprio fatturato nei processi ricerca e sviluppo che può essere quantificata con una cifra che si aggira attorno ai 2,6 miliardi di dollari. Anche se può sembrare eccessiva a molti, bisogna considerare che inizialmente le molecole in studio sono circa 5000-10000 per ridursi poi all'unica che entrerà in commercio. La finalità dello studio del ricercatore è ottenere, sulla base di dati "robusti e affidabili", un medicinale che risponda ai requisiti di sicurezza ed efficacia. Proprio seguendo questo principio è stato possibile migliorare la salute di molti pazienti, attraverso la scoperta di medicinali come gli antineoplastici, i farmaci per l'epatite C o gli antiretrovirali che hanno consentito una prognosi diversa per il paziente affetto dalla sindrome dell'AIDS. Attualmente il tema della trasparenza è discusso trasversalmente in molti ambiti. Infatti viene richiesta la trasparenza in politica, nella finanza e non risulta immune il settore scientifico. Dal 2010 l'EMA ha deciso di diffondere i dati di studi clinici partendo da una divulgazione solo su espressa richiesta, per arrivare ad un vero e proprio database accessibile al pubblico. Prima dell'avvento delle nuove misure in materia di trasparenza volute dall'EMA, moltissimi dati non erano disponibili per la popolazione e quindi anche i soggetti che avevano partecipato alla sperimentazione clinica non conoscevano i risultati. Il motivo addotto alla mancata divulgazione dei risultati è rappresentato dal fatto che per le aziende i dati prodotti hanno un valore economico e permettono di ottenere un vantaggio competitivo rispetto al diretto concorrente.. Gli esperti del settore hanno a lungo dibattuto su questa tematica: i cittadini e le associazioni di pazienti, alcuni attivisti che esigevano la completa trasparenza e poi i rappresentanti delle industrie farmaceutiche. I primi ritengono che sia necessario ottenere tutte le informazioni disponibili sui medicinali che utilizzano ma anche tutte le informazioni relative a medicinali sperimentati ma che non hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per consentire ai medici e ai pazienti di scegliere con maggiore consapevolezza i medicinali da utilizzare. Se inizialmente sono stati espressi dei dubbi riguardo questa nuova policy votata alla trasparenza, successivamente i dati di alcune ricerche dimostrano che è stata accolta positivamente anche dalle industrie farmaceutiche. Le perplessità iniziali riguardavano la protezione dei dati personali del paziente che si sottopone volontariamente alla sperimentazione clinica e la protezione delle informazioni commerciali riservate. L'EMA ha più volte ribadito che tra i dati contenuti nei "clinical study report" sono assenti tutti i dati personali poiché la protezione dei dati personali è fondamentale e sono stati eliminati tutte le informazioni commerciali riservate. E' bene ribadire questo concetto poiché da più parti è stato sottolineato che una diffusione di dati di natura commerciale disincentiva le aziende ad investire e promuovere attività di ricerca e sviluppo. Molte

case farmaceutiche come Roche, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, hanno accolto positivamente questo nuovo indirizzo e si sono munite di un registro consultabile sul loro sito web in cui sono inclusi i CSR inerenti ai medicinali commercializzati. L'obiettivo della Glaxo è rendere disponibili i dati di farmaci dal 2000 e per assolvere a tale impegno ha creato un'unità all'interno della società in grado di smistare migliaia di pagine di documenti. Questa spinta propulsiva verso la trasparenza sembrava avesse subito una battuta d'arresto in seguito al caso Abbvie. Nel 2013 la decisione di Abbvie di intraprendere un'azione legale contro l'EMA aveva destato particolare interesse. L'oggetto del contenzioso era rappresentato dalla decisione dell'EMA di fornire dei dati di studio clinici relative all'Humira, un medicinale commercializzato da Abbvie a un diretto concorrente, la casa farmaceutica belga UCB. Infatti Abbvie riteneva che fossero presenti dei dati commerciali riservati. Si giunge ad un accordo extragiudiziale tra le parti nel quale viene quindi deciso che i dati vengono divulgati ma con la redazione proposta dall'azienda farmaceutica. Questa pratica è consentita dall'EMA ma solo nel caso in cui la proposta di revisione dei dati da parte del detentore sia giustificata e soprattutto si riferisca ad informazioni che non sono di dominio pubblico. In realtà attraverso degli studi compiuti in seguito a questo caso è emerso che la posizione delle industrie farmaceutiche non è cambiata e seppur con modalità differenti moltissime hanno diffuso dati in proprio possesso e appoggiato la linea tracciata dall'EMA. Come precedentemente accennato l'azienda alla fine di una sperimentazione clinica ha a disposizione tantissimi dati che devono essere confutati prima di poter stabilire quali possano essere divulgati e quali no. Sarebbe quindi necessario permettere al detentore dei dati un lasso di tempo entro il quale poter analizzare più approfonditamente dati. La policy dell'EMA ha l'obiettivo di mettere a disposizione le informazioni provenienti da studi clinici agli esperti del settore come gli sperimentatori e gli accademici in modo tale che possano analizzare criticamente i risultati, riconoscere possibili errori evitando quindi di ripeterli, fare una verifica indipendente della sicurezza e dell'efficacia dei dati del farmaco. La finalità della policy dell'EMA è quella di fornire i dati anche alla popolazione in modo tale da avvicinarla alle istituzioni e aumentare la fiducia nei confronti di queste e renderla consapevole del medicinale che utilizza. Se da un lato è apprezzabile la decisione dell'Agenzia, dall'altro instilla dei dubbi. Nell'epoca che stiamo vivendo grazie alle tecnologie a nostra disposizione, è molto semplice essere costantemente aggiornati, o meglio, si è bombardati da informazioni sia vere che fallaci. E' quindi necessario avere capacità di discernimento e un minimo di competenze in materia, soprattutto quando parla di medicinali. Alla luce dello sforzo economico sostenuto, è nel pieno diritto dell'azienda farmaceutica proteggere i risultati ottenuti attraverso sistemi di tutela messi a disposizione dal legislatore che sono costituiti dal brevetto e dal segreto commerciale. Entrambi gli strumenti hanno un comune denominatore ovvero la novità e se alcune informazioni non hanno i

requisiti di brevettabilità, in altri casi spetta al detentore decidere di quale mezzo usufruire. Il bene immateriale rappresenta il vantaggio economico e quindi bisogna stabilire se sia meglio inoltrare una domanda di brevetto e rendere palese l'invenzione ma detenere i diritti del suo sfruttamento per il lasso di tempo stabilito dalla legge oppure fare ricorso al segreto. E' uno strumento a cui si giunge alla fine di un processo di ricerca fatto di prove, studi e analisi, mentre il "know-how" è costituito da una serie di informazioni che possono riguardare ad esempio la metodologia utilizzata durante uno studio, le esperienze, le prove, i riscontri empirici ottenuti durante un'esperienza pratica. La seconda modalità è la più rischiosa perché è implicito e anche abbastanza intuitivo che il patrimonio immateriale avrà un valore fin quando non sarà facilmente accessibile agli operatori del settore o noto. Nell'era attuale, grazie alle conoscenze tecnologiche è molto difficile mantenere un'informazione segreta per lungo tempo e la fuga di notizie o il rischio che la concorrenza riesca prima o poi ad estrapolare le informazioni è alto. In alcuni casi, come ad esempio nei procedimenti routinari di preparazione di molecole bioattive è uno strumento più idoneo del brevetto. Il riconoscimento giuridico del cosiddetto know-how si è ottenuto inizialmente con la ratifica dell'Accordo TRIPs, un accordo internazionale che definisce come tutelare il bene e stabilisce delle linee guida a cui gli stati devono attenersi. Seppur inizialmente accolto con favore, ha disatteso le aspettative. Infatti le legislazioni internazionali in materia presentavano troppe differenze e nonostante i tentativi, superare l'eterogeneità è risultato difficile. La Commissione Europea ha riconosciuto il valore e la tutela del know-how nella Direttiva UE 943/2016 approvata l'8 giugno 2016 e che dovrà essere recepita dagli Stati membri entro il 9 giugno 2018. La Direttiva ha il fine di promuovere una maggiore fiducia da parte dei ricercatori e dell'industria nei confronti delle istituzioni europee e permettere, attraverso un sistema di norme e regole particolarmente efficiente su cui contare, la libertà di poter creare e sperimentare e innovare in totale sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Commissione Europea comunicato stampa http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-1176_it.htm
- ² S. Magelli, *Il know-how nell'esperienza giurisprudenziale italiana tra esclusiva e concorrenza sleale*, in Riv. Il Diritto Industriale, 2 (2016), p. 189
- ³ Commissione Europea comunicato stampa http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-1176_it.htm
- ⁴ V. Falce, *Tecniche di protezione delle informazioni riservate dagli Accordi TRIPS alla direttiva sul segreto industriale*, in Rivista di diritto industriale, 3 (2016), pp. 138-139
- ⁵ V. Falce, *Tecniche di protezione delle informazioni riservate dagli Accordi TRIPS alla direttiva sul segreto industriale*,
- ⁶ Sito web, cfr. [http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/com/com_com\(2013\)0813_/com_com\(2013\)0813_it.pdf](http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/com/com_com(2013)0813_/com_com(2013)0813_it.pdf)
- ⁷ Sito web cfr. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016L0943&from=IT>
- ⁸ A. Sirotti Gaudenzi, *Il nuovo diritto d'autore. La tutela della proprietà intellettuale nella società dell'informazione*, Rimini, Maggioli Editore, 2005, III edizione, p. 49
- ⁹ Accordo TRIPS art.39
- ¹⁰ M. Bona, A. Camusso, U. Oliva, A. Vercelli, *La tutela del know-how. Diritto industriale, del lavoro, penale e responsabilità civile*, Milano, Giuffrè, 2012, p. 9.
- ¹¹ Ibid.
- ¹² P. Cendon, *Commentario al Codice civile*, Milano, Giuffrè, 2009, p.
- ¹³ S. Magelli, *Il know-how nell'esperienza giurisprudenziale italiana tra esclusività e concorrenza sleale*, op.cit.
- ¹⁴ Codice dei Diritti di Proprietà industriale, art. 45.
- ¹⁵ Codice dei Diritti di Proprietà Industriale, art. 98
- ¹⁶ Sito web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d
- ¹⁷ Sito web <https://www.ombudsman.europa.eu/cases/decision.faces/en/5459/html.bookmark>
- ¹⁸ Sito web http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf
- ¹⁹ Managing Intellectual Property, *Why PhRMA wants the EU on the USTR's IP watch list*, London, (Mar,2014).
- ²⁰ P. Doshi, PhD, *Transparency Interrupted. The Curtailment of the European Medicines Agency's Policy on Access to Documents*, JAMA Inter Med., 2013.
- ²¹ S. Bonini, M. D., Hans-Georg Eichler, M. D., N. Walthion, Pharm., G. Rasi, M.D., *Transparency and the European Medicines Agency- Sharing of Clinical Trial Data*, in N Engl J Med, 2014.

-
- ²² D. Cohen, *EMA consults public on plan to increase transparency of drug trial data*, in BMJ British Medical Journal(Online), London, Jun 26, 2013.
- ²³ Anonymous, *EMA adopts transparency policy*, in Nature Biotechnology; New York, (Nov. 2014)
- ²⁴ M2 Pharma, *EMA presents draft policy on publication, access to clinical-trial data*, London, 26 June, 2013.
- ²⁵ Sito web http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf
- ²⁶ Asia News Monitor, *European Union: EMA adopts landmark policy to take effect on 1 January 2015*, Bangkok, 2015.
- ²⁷ Kmietowicz, Zosia, *GSK backs campaign for disclosure of trial data*, in BMJ British Medical Journal (Online), (Feb 7, 2013)
- ²⁸ Wise, Jacqui. *New EMA policy on access to documents still falls short, say campaigners*, in BMJ British Medical Journal, London, (May 18, 2017).
- ²⁹ Sito web http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf
- ³⁰ R.Banzi, V.Bertelè, S.Garattini, *Accessibilità dei dati sui farmaci : le nuove norme EMA. Drug data access: the new EMA policy*, IRCC- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, 2014
- ³¹ Sito web istituzionale <https://www.ombudsman.europa.eu/en/atyourservice/whocanhelpyou.faces#/page/1>
- ³² Sito web istituzionale <https://www.ombudsman.europa.eu/cases/decision.faces/en/68107/html.bookmark>
- ³³ Sito web
- ³⁴ Anonymous, *Eu calls for further disclosure on Humira*, Irish Medical Times, (Jun 24, 2016)
- ³⁵ Hawkes, Nigel, *Industry and drug regulators disagree on which data should remain confidential*, BMJ British Medical Journal (Online), London, (Sep 3, 2013)
- ³⁶ Sito web <https://www.abbvie.it/>
- ³⁷ Il termine si riferisce alla pratica di oscuramento di informazioni commerciali riservate e di dati personali del paziente.
- ³⁸ CSR : Clinical Study Report
- ³⁹ Con questo termine si indica l'oscuramento dei dati che viene fatto prima della pubblicazione di dati su studi clinici. Generalmente i dati oscurati sono informazioni commerciali riservate o dati personali di pazienti.
- ⁴⁰ CCI : Commercially Confidential Information.
- ⁴¹ Policy EMA 070 adottata il 2 ottobre 2014.
- ⁴² Sito web http://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/Farmacista_Dipartimento/SIFO_Farmaci_sperimentali_web-mod.pdf
- ⁴³ P. Ghi, M. Allegrucci, *Tossicologia: principi e applicazioni all'uso dei farmaci e dei prodotti della salute*, Torino, Minerva medica, 2009
- ⁴⁴ L. Fierro, *La sperimentazione clinica pediatrica nell'UE: dai diritti della popolazione pediatrica ai diritti di ricerca delle aziende farmaceutiche*, in Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario, 2016, Giuffrè, pp. 92-93
- ⁴⁵ M. Fasan, *Il Regolamento UE n. 536/2014: la disciplina della sperimentazione clinica tra uniformità e differenziazione*, in BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto, n.2/2017.

⁴⁶ L. Fierro, *L'Ue vero la mondializzazione della sperimentazione clinica. Dalla semplificazione delle procedure ai diritti degli arruolati*, in Rivista italiana di medicina legale, 3/2016 .

⁴⁷ M.Ferrari, *La nuova normative per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi dell'UE*, in Responsabilità civile e previdenziale, Giuffrè, 2016.

⁴⁸ Kmietowicz, Zosia, *Transparency campaigners welcome new rules for clinical trials in Europe*, in BMJ British Medical Journal (Online), London, (Apr 3, 2014).

⁴⁹ Sito web <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

⁵⁰ Groves, Trish, Godlee, Fiona, *The European Medicines Agency's plan for sharing data from clinical trials*, in BMJ British Medical Journal (Online), London, (Jan 1, 2013).