

AUTORIZZAZIONI E CONCESSIONI: Farmaci - Distribuzione - Senza prescrizione medica - Efficacia e sicurezza - Presupposti.

Cons. Stato, Sez. III, 9 luglio 2021, n. 5212

- in *Guida al Diritto*, 30, 2021, pag. 28.

“[...] le evidenze di efficacia e sicurezza di un medicinale [...] dispensabili senza prescrizione medica, devono essere fondate su studi clinici di disegno robusto e basati su una rigorosa metodologia scientifica, studi condotti su un campione di pazienti numericamente adeguato e selezionato in accordo alle indicazioni oggetto di studio e che, secondo l’approccio della c.d. evidence based medicine (EBM), consistono nelle migliori prove di efficacia clinica e, in particolare, negli studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati [...] costituenti il c.d. gold standard della ricerca medica [...]. [...] La “robustezza” degli studi scientifici richiesti dall’AIFA, per quanto non letteralmente prevista dalla legge [...] è presupposta da questa normativa, che necessariamente muove e non può prescindere dalle acquisizioni più avanzate dalla scienza, e ne indica, in ambito tecnico-scientifico, la rispondenza agli standards metodologici riconosciuti a livello internazionale [...]. Il mantenimento delle autorizzazioni all’immissione in commercio dei medicinali deve tenere conto del progresso scientifico e richiede studi aggiornati – in particolare quelli randomizzati e controllati – sull’efficacia del farmaco. [...] bisogna considerare che il profilo beneficio/rischio dei farmaci già in commercio deve essere continuamente rivalutato alla luce di nuove evidenze scientifiche, come è emerso nel caso di specie, poiché la scienza continuamente evolve e, con essa, le condizioni di efficacia e sicurezza di un farmaco, già un tempo valutate ma mai, all’evidenza, cristallizzatesi in eterno [...]”.

FATTO e DIRITTO

1. Sanofi s.r.l. (già Sanofi s.p.a.), odierna appellante, è un’azienda farmaceutica titolare di diversi medicinali di automedicazione tra i quali vi sono i prodotti *Buscopan* (AIC n. 006979), a base del principio attivo *N-butilbromuro di joscina*, commercializzato in Italia a partire dal 1952, e *Buscopan compositum* (AIC 029454), a base dell’associazione fra i principi attivi *N-butilbromuro di joscina* e *Paracetamolo*, commercializzato in Italia a partire dal 1998.

1.1. Questi farmaci, come ricorda l’appellante, sono stati fra l’altro autorizzati e vengono largamente impiegati dai pazienti, ormai da molti anni, anche per il trattamento delle manifestazioni spastico-dolorose del tratto genitourinario, inclusi i dolori mestruali (c.d. dismenorrea).

1.2. Il 12 novembre 2018 l’Agenzia Italiana del Farmaco – di qui in avanti, per brevità, l’AIFA – ha inviato all’appellante una richiesta di chiarimenti in merito alla decisione dell’Agenzia regolatoria

canadese (*Health Canada*) di rimuovere l'indicazione d'uso relativa al tratto genitourinario per il medicinale *Buscopan*, nella formulazione in compresse da 10 mg, nonché di precisare «*nell'ambito di quale procedura regolatoria sia stato intrapreso il provvedimento, quali siano stati gli studi presentati dal titolare AIC e a quale scopo, quali siano state le puntuali valutazioni dell'agenzia in merito a tali studi*».

1.3. Esaminate le informazioni e i documenti trasmessi da Sanofi s.r.l. in riscontro alla predetta nota in data 28 dicembre 2018, acquisito il parere negativo dell'esperto all'uopo nominato, l'AIFA ha ritenuto di dover procedere con la richiesta di eliminazione dell'indicazione d'uso relativa alle manifestazioni spastico-dolorose del tratto genitourinario per la formulazione orale una volta che sia completata l'istruttoria anche per la formulazione in supposte.

1.4. Ha richiesto, altresì, all'azienda anche dati a supporto dell'indicazione manifestazioni spastico-dolorose del tratto genito-urinario per *Buscopan* formulazione supposte e per il medicinale *Buscopan Compositum*, nonché i dati di vendita per entrambi i medicinali *Buscopan* e *Buscopan Compositum* per tutte le forme farmaceutiche.

1.5. Sanofi s.r.l. ha inviato in data 19 luglio 2019 all'AIFA un secondo dossier, sul quale l'Ufficio di Farmacovigilanza, il Segretariato di supporto e il membro dello stesso nominato in qualità di esperto esterno AIFA si sono pronunciati in senso negativo.

1.6. Quindi, con provvedimento del 20 dicembre 2019, comunicato in pari data, l'Amministrazione ha invitato Sanofi s.p.a. a presentare, entro sessanta giorni, una domanda di variazione ai sensi del regolamento CE n. 1234/2008 e s.m.i. al fine di eliminare ogni riferimento all'indicazione d'uso relativa alle manifestazioni spastico-dolorose del tratto genitourinario per i medicinali *Buscopan* e *Buscopan compositum*, nelle formulazioni in compresse e supposte.

2. Con il ricorso notificato in data 18 febbraio 2020 e ritualmente depositato avanti al Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, sede di Roma (di qui in avanti, per brevità, il Tribunale), l'azienda ha chiesto l'annullamento del predetto provvedimento nonché dei presupposti verbali relativi alle riunioni della Commissione Tecnico Scientifica – CTS – dell'AIFA, degli atti istruttori richiamati all'interno dello stesso e degli eventuali ulteriori atti istruttori non conosciuti.

2.1. A sostegno della propria domanda ha articolato i tre seguenti motivi di diritto:

a) la violazione e falsa applicazione degli artt. 107 e ss. della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, l'eccesso di potere per difetto dei presupposti, contraddittorietà e disparità di trattamento;

b) la violazione e la falsa applicazione degli artt. 22-bis e 22-ter della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, la violazione e la falsa applicazione degli

artt. 10-bis e 10-ter del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del consiglio del 31 marzo 2004, la violazione e falsa applicazione del regolamento delegato (UE) n. 357/2014 della Commissione;

c) la violazione dell'art. 3 della l. n. 241 del 1990, l'eccesso di potere per difetto di istruttoria, la contraddittorietà e la carenza di motivazione.

2.2. Si è costituita nel primo grado del giudizio l'AIFA, eccependo in via preliminare l'inammissibilità del ricorso in mancanza di provvedimenti suscettibili di impugnazione, contestando nel merito tutto quanto *ex adverso* dedotto perché infondato in fatto ed in diritto, e concludendo per la reiezione del ricorso.

2.3. Nelle more del giudizio e, segnatamente, il 28 febbraio 2020, all'esito del procedimento di accesso agli atti, l'AIFA ha trasmesso a Sanofi s.r.l. i pareri resi dall'esperto AIFA in data 13 maggio 2019, nell'ambito del documento recante «*Valutazione della documentazione presentata dalla ditta Sanofi in relazione al farmaco Buscopan e indicazione d'uso relativa al tratto genitourinario*», e il 21 ottobre 2019, nel documento recante «*Valutazione della documentazione presentata dalla ditta Sanofi ... in risposta alle richieste di AIFA del maggio 2019*».

2.4. Esaminati i documenti così ostesi, la ricorrente in prime cure ha notificato i motivi aggiunti il successivo 5 maggio 2020, chiedendo l'annullamento di detti pareri, riproponendo gli stessi motivi di ricorso, ulteriormente sviluppati ed ampliati.

2.5. Il successivo 7 maggio 2020 Sanofi s.r.l. ha presentato ulteriori osservazioni, chiedendo l'annullamento in autotutela del provvedimento di restrizione delle indicazioni terapeutiche di cui alla nota del 20 dicembre 2019.

2.6. All'esito delle riunioni del 9, 10, 11 e 12 giugno 2020, la CTS dell'AIFA ha espresso nuovamente parere negativo, confermando le proprie precedenti determinazioni e avallando altresì la proposta del Segretariato di «*interpellare l'Ufficio Affari Contenziosi sulle azioni da intraprendere*» per dare seguito all'impugnata «*richiesta di variazione dei termini dell'autorizzazione ai sensi del Regolamento n. 1234/2008 e s.m.i. (...) in quanto tale provvedimento non è mai stato annullato*».

2.7. Con i secondi motivi aggiunti notificati il 14 luglio 2020, Sanofi s.r.l. ha chiesto l'annullamento, previa sospensione degli effetti, del parere *de quo*, conosciuto in 7 luglio 2020.

2.8. Con ordinanza n. 5574 del 7 settembre 2020 il Tribunale ha respinto l'istanza di adozione di misure cautelari, «*rilevato che, ad una sommaria delibazione, propria di questa fase del giudizio, sembrerebbero insussistenti i presupposti di legge ed in particolare il pregiudizio grave ed irreparabile per come prospettato dalla parte ricorrente*» e «*considerato in particolare che il*

parere reso dalla CTS dell'AIFA nel corso delle riunioni del 9, 10, 11 e 12 giugno 2020 ha natura endoprocedimentale e, dunque, è privo di autonoma capacità lesiva».

2.9. Successivamente, con il terzo ricorso per motivi aggiunti notificati il 22 settembre 2020, Sanofi s.r.l., formulando motivi analoghi a quelli dei precedenti ricorsi, ha chiesto l'annullamento, previa sospensione degli effetti, della nota prot. n. 101172 del 16 settembre 2020, con la quale l'AIFA ha sollecitato la ricorrente a dare esecuzione al provvedimento di cui alla nota del 20 dicembre 2019, impugnata con il ricorso principale.

2.10. Con il decreto cautelare n. 5981 del 23 settembre 2020, poi, è stato differito *«l'adempimento richiesto con la nota 16 settembre 2020 all'esito della camera di consiglio, fissata per la trattazione collegiale al 13 ottobre p.v.»*.

2.11. Con l'istanza proposta ai sensi dell'art. 116, comma 2, c.p.a., notificata il 25 settembre 2020, inoltre Sanofi s.r.l. ha chiesto l'annullamento della nota prot. n. 90555 dell'11 agosto 2020 con cui l'AIFA ha opposto parziale diniego all'istanza di accesso promossa dalla ricorrente in data 16 luglio 2020, finalizzata ad ottenere copia della versione integrale del verbale relativo alle riunioni della CTS del 9-12 giugno 2020 e degli atti istruttori nello stesso richiamati, inclusi il parere del Segretariato, la relazione della Dirigente dell'Area Vigilanza e post marketing e le valutazioni dell'esperto incaricato espresse nel documento *“risposta alle osservazioni aggiuntive della ditta Sanofi inviate in data 7 maggio 2020”*.

2.12. All'udienza dell'8 gennaio 2021 la causa è stata introitata per la decisione dal primo giudice.

3. All'esito del giudizio, con la sentenza n. 769 del 21 gennaio 2021, il Tribunale ha respinto il ricorso e i successivi motivi aggiunti proposti da Sanofi s.p.a.

4. Il Tribunale, preliminarmente, ha esaminato e disatteso l'eccezione di inammissibilità del ricorso, siccome integrato dai motivi aggiunti, che, secondo la tesi della amministrazione resistente, avrebbero ad oggetto meri atti endoprocedimentali, strumentali, privi di qualsivoglia lesività, e che, dunque, non sarebbero suscettibili di autonoma impugnazione potendo essere contestati soltanto unitamente al provvedimento finale conseguentemente adottato.

4.1. Esso ha osservato in proposito che il parere reso dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA (CTS) nel corso delle riunioni del 4-6 dicembre 2019 ed i relativi verbali (impugnati con il ricorso principale), i pareri resi dall'esperto AIFA in data 13 maggio 2019 ed in data 21 ottobre 2019 (impugnati con il primo ricorso per motivi aggiunti), il parere reso dalla CTS dell'AIFA nel corso delle riunioni del 9-12 giugno 2020 ed i relativi verbali (impugnati con il secondo ricorso per motivi aggiunti), sono atti di competenza di organi tecnici, tipici della fase istruttoria del procedimento amministrativo la cui adozione è prevista dalla legge quando sia necessario acquisire

una valutazione, un apprezzamento o un giudizio in funzione ausiliare e preparatoria di un provvedimento di amministrazione attiva.

4.2. Conseguentemente sono atti endoprocedimentali, privi di autonoma capacità lesiva e in quanto tali possono essere contestati soltanto unitamente al provvedimento finale conseguentemente adottato.

4.3. Orbene, ha ancora osservato il primo giudice, nei ricorsi *de quibus* detti atti sono stati impugnati in quanto presupposti della nota del 20 dicembre 2019 – con la quale è stato richiesto alla Sanofi di «*presentare una domanda di variazione all’Ufficio Procedure Post Autorizzative dell’AIFA, ai sensi del Regolamento CE n° 1234/2008 e s.m.i. al fine di eliminare ogni riferimento all’indicazione d’uso relativa alle manifestazioni spastico-dolorose del tratto genito-urinario per il medicinale BUSCOPAN (AIC 006979) nelle formulazioni in compresse e supposte; nella domanda di variazione l’azienda dovrà formulare una proposta di nuova indicazione*» – e della nota del 16 settembre 2020 – con la quale l’AIFA ha rilevato che «*tali domande di variazione dovranno essere presentate quanto prima, e comunque non oltre 10 giorni dal ricevimento della presente comunicazione*».

4.4. Dette ultime note, differentemente dagli atti che le presuppongono, potrebbero ripercuotersi negativamente nella sfera giuridica del ricorrente in quanto produrrebbero l’effetto finale di eliminare la dicitura in discussione dalle indicazioni terapeutiche e, dunque, una riduzione delle vendite.

5. Nel merito, poi, il Tribunale ha respinto tutte le censure dell’odierna appellante.

5.1. Il primo giudice ha innanzitutto evidenziato che, nel caso in esame, i provvedimenti gravati sono stati adottati all’esito di un’attività di rivalutazione continua del rapporto beneficio/rischio nell’intero ciclo di vita del medicinale, quale rapporto che deve restare costantemente favorevole, e non all’esito di una procedura d’urgenza.

5.2. La fattispecie *de qua* sarebbe dunque regolata principalmente dall’art. 141 del d. lgs n. 219 del 2006 nonché dagli articoli 23 e 107-*quinquies* della Direttiva 2001/83/CE, e non anche dall’art. 107-*decies* della predetta Direttiva, come erroneamente asserito da parte ricorrente.

5.3. All’esito dell’istruttoria – condotta nel pieno contraddittorio delle parti avendo la Sanofi potuto presentare documenti, relazioni, chiarimenti, osservazioni – è emersa innanzitutto la carenza di studi clinici robusti a supporto dell’indicazione, per entrambe le formulazioni (compresse e supposte), sia per ragioni correlate alla numerosità campionaria, sia per la scelta della popolazione trattata (in alcuni studi presentati sono stati arruolati pazienti con dolore addominale e pelvico), sia infine per la mancanza di un confronto attivo.

5.4. L'esperto designato dal Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha affermato che le evidenze consolidate sul principio attivo suggeriscono che il principio attivo *N-butilbromuro di joscina* somministrato per via orale, laddove preso per manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastrointestinale, è scarsamente assorbito permanendo nel sito di azione gastrointestinale ed esercitando gli effetti antispastici.

5.5. Tali caratteristiche non risultano favorevoli laddove il farmaco venga somministrato per manifestazioni spastico-dolorose del tratto genitourinario.

5.6. I dati scientifici presentati da Sanofi s.r.l., secondo il primo giudice, sembrano indicare delle mere teorie sull'eziopatogenesi degli spasmi urinari suggerendo un ruolo dell'innervazione intestinale, ma non forniscono alcuna dimostrazione dell'efficacia di *Buscopan* negli stessi.

5.7. Invero, ha osservato la sentenza impugnata, laddove non vi siano prove adeguate di efficacia a sostegno del rischio cui il paziente viene esposto, il profilo beneficio/rischio non può essere considerato favorevole.

5.8. Deve essere ancora rilevato, secondo il primo giudice, che l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA ha ritenuto di effettuare una verifica dello stato autorizzativo dei prodotti medicinali a base di *N-butilbromuro di joscina* attualmente disponibili in Europa, inviando una NUI (*Non urgent information*) al network degli Stati membri.

5.9. All'esito della verifica, è emerso che la surriferita indicazione risulta autorizzata in 17 Stati (segnatamente: BE, BG, CY, ES, FI, UK, GR, HR, HU, IE, IT, LU, MT, PL, SI, SK, RO) su un totale di 26 paesi che hanno fornito un riscontro alla richiesta di informazioni, sicché in numerosi Paesi europei le indicazioni per i disturbi genitourinari per le forme orali di *N-butilbromuro di joscina* non sono mai state autorizzate.

6. Secondo il Tribunale, il sindacato sugli atti adottati nell'esercizio di siffatto potere resta limitato alle sole ipotesi di manifesta erroneità o di palese incongruità, senza che si possa dare luogo a valutazioni del tutto sovrapponibili rispetto a quelle espresse dai competenti organi amministrativi.

6.1. Il primo giudice è in questo modo pervenuto alla conclusione che i rischi per la salute e la sicurezza dei pazienti hanno determinato l'AIFA ad attivare un procedimento, in contraddittorio con il titolare dell'AIC, volto ad evidenziare, sulla base dei più recenti e accreditati orientamenti scientifici, il rapporto beneficio/rischio, rapporto che deve propendere, in modo costante e perdurante, a favore del profilo relativo al beneficio.

6.2. Ricorre, nel caso *de quo*, l'ipotesi contemplata nel regolamento UE n. 357/2014 e ravvisabile nella sussistenza di «*nuovi fattori scientifici concreti tali da indurre a ritenere che le precedenti valutazioni di efficacia possano dover essere riviste in misura significativa*»

7. Pertanto la sentenza impugnata ha acclarato la legittimità degli atti impugnati, immuni dai vizi censurati con i ricorsi proposti in prime cure, siccome conformi alle norme nazionali e comunitarie, correttamente identificate, che regolano la materia e, altresì, suffragati dall'evidenza scientifica che, indefettibilmente, deve supportare qualsiasi procedura di variazione.

7.1. L'istruttoria è stata ritenuta completa e motivata, ne ha concluso il primo giudice, e l'*iter* procedimentale ha garantito il rispetto del principio del contraddittorio tra le parti.

8. Avverso tale sentenza che, come si è accennato, ha respinto il ricorso, siccome integrato dai motivi aggiunti, Sanofi s.r.l. propone ora appello avanti a questo Consiglio di Stato, articolando un unico complesso motivo che di seguito sarà esaminato, e ne chiede, previa sospensione dell'esecutività, la riforma, con il conseguente annullamento di tutti gli atti gravati in prime cure.

9. Si è costituita l'appellata AIFA per chiedere la reiezione del gravame.

9.1. Nella camera di consiglio del 4 marzo 2021, fissata per l'esame dell'istanza sospensiva proposta dall'appellante, il Collegio, sentiti i difensori delle parti in modalità da remoto, ha ritenuto di rinviare la causa all'udienza pubblica per il sollecito esame della causa.

9.2. Le parti hanno depositato le loro memorie difensive, illustrando le rispettive argomentazioni.

9.3. Infine nella pubblica udienza del 24 giugno 2021 il Collegio, sulla base degli scritti difensivi depositati anche ai sensi dell'art. 25 del d.l. n. 137 del 2020, conv. con mod. in l. n. 176 del 2020, ha trattenuto la causa in decisione.

10. L'appello è infondato.

11. Occorre rilevare ed è dirimente osservare, anzitutto, che il provvedimento di AIFA, la quale ha richiesto a Sanofi di presentare una domanda di variazione dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) al fine di eliminare ogni riferimento all'indicazione d'uso relativa alle manifestazioni spastico-dolorose del tratto genitourinario, ha fatto corretta applicazione dell'art. 141, comma 2, del d. lgs. n. 219 del 2006, il quale prevede tra i presupposti per la revoca dell'AIC, alla lett. b), sia il caso in cui il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato sia, alla lett. c), il caso in cui il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni di impiego.

11.1. L'appellante assume che la "robustezza" degli studi di efficacia, la cui mancanza secondo l'AIFA giustificerebbe il provvedimento assunto nei confronti di Sanofi s.r.l., non sarebbe contemplata tra le fattispecie tassative, elencate dall'art. 141, comma 2, del citato d. lgs. n. 219 del 2006, ma trascura in questo modo di considerare che, con tale espressione, l'AIFA ha inteso riferirsi, con precisa terminologia tecnico-scientifica di cui si dirà, al fatto che la riscontrata mancanza di efficacia di *Buscopan* e *Buscopan compositum* dipende da un unico fattore, che

l'appellante non è stata in alcun modo capace di smentire nelle sue pur pregevoli argomentazioni difensive, e cioè lo scarso assorbimento intestinale del principio attivo, come ha pure ben messo in rilievo la sentenza impugnata (v., *supra*, § 5.4.).

11.1. Secondo quanto ha riferito, e accertato, l'esperto nominato da AIFA, sulla base di una accurata istruttoria, numerosi studi clinici di fase I hanno dimostrato che il farmaco presenta una biodisponibilità sistemica estremamente ridotta dopo la somministrazione orale, con una biodisponibilità compresa nel range 1-8%, dipendente da uno scarso assorbimento gastrointestinale.

11.2. Ciò significa, in altri termini, che il principio attivo *N-butilbromuro di joscina*, da solo o associato al Paracetamolo, non è in grado di esplicare efficacia alcuna sugli spasmi del tratto genitourinario, sia se assunto per via orale sia se assunto in forma di supposta.

11.3. La scarsa biodisponibilità del principio attivo, che ha indotto l'Autorità regolatoria canadese *Health Canada* ad eliminare l'indicazione del farmaco per i disturbi genitourinari, è un essenziale, e sfavorevole, dato di farmacocinetica e non è contestato in fatto nemmeno dalla stessa appellante.

11.4. Ed essa non a caso, nella memoria del 24 maggio 2021, sostiene infatti che i rilievi svolti dall'esperto di AIFA con riferimento alla presunta bassa biodisponibilità del farmaco, peraltro nota da tempo, già all'epoca dell'originaria sottomissione della richiesta di AIC, non sarebbero, però, affatto idonei a giustificare la decisione impugnata.

12. L'azienda interessata assume che la biodisponibilità sia soltanto uno dei criteri da prendere in considerazione per valutare l'efficacia di un medicinale e non può essere l'unico da porre a base del provvedimento contestato, come sostiene l'AIFA, sicché il parere dell'esperto e il provvedimento adottato sulla base di esso risulterebbero gravemente viziati *in parte qua* in quanto non considererebbero i diversi meccanismi di azione che confermano l'efficacia del prodotto, al di là dell'effetto locale sull'apparato gastrointestinale.

12.1. E tuttavia, si deve qui osservare, la tesi, autorevolmente sostenuta dal Prof. Pierre Dechelotte (doc. 17) e qui ribadita dall'appellante, secondo cui l'efficacia clinica del principio attivo *N-butilbromuro di joscina* sul dolore addominale e pelvico non sarebbe indotta solo dagli effetti diretti del farmaco sui muscoli lisci, ma da una combinazione di diversi meccanismi che coinvolgono il principio attivo e i suoi metaboliti a diversi livelli cellulari e tissutali, in forte interazione con il microbiota intestinale, combinazione capace di spiegare come il principio attivo *N-butilbromuro di joscina* per somministrazione orale allevi il dolore di origine genitourinaria indipendentemente dalla bassa biodisponibilità, necessita e attende di essere confermata da studi clinici a carattere

sperimentale randomizzati e controllati, costituenti l'apice nella piramide gerarchica delle evidenze, che corroborino l'efficacia del farmaco.

12.2. Non costituiscono bastevoli prove di efficacia, nella gerarchia scientifica delle evidenze da valutarsi con un approccio metodologico appropriato, né i tre *dossier* presentati dall'odierna appellante all'AIFA (v. docc. 6, 8 e 15), che sono stati attentamente esaminati dall'AIFA stessa, né i pareri di studiosi (tra cui quello del Prof. Dechelotte, appena citato), per quanto qualificati (v. docc. 9, 17 e 28), prodotti in questo giudizio, non supportati da evidenze scientifiche attendibili, né certamente il mero rapporto interno di uno studio osservazionale che Sanofi s.r.l. sta conducendo in Germania, la cui conclusione e pubblicazione su riviste indicizzate è prevista entro la fine dell'anno, rapporto interno, prodotto solo in appello da Sanofi s.r.l. (doc. 29), che – al di là della sua ammissibilità in questa sede ai sensi dell'art. 104 c.p.a. – suggerirebbe benefici clinici del prodotto nelle donne con dismenorrea in Germania.

12.3. Ciò, si badi, non in quanto si voglia qui negare l'importanza che la pratica clinica e i dati della c.d. evidenza reale (v., da ultimo, anche l'istanza di passaggio in decisione di Sanofi s.r.l., con brevi note di replica, depositata il 23 giugno 2021) assumono ormai anche per la ricerca scientifica, al punto che le Agenzie regolatorie stanno elaborando Linee guida sull'eventuale impiego dei dati della c.d. *real world evidence*, ma semplicemente per evidenziare che allo stato attuale delle conoscenze tali dati, del tutto provvisori e parziali, non sono sostituibili ai dati di efficacia acquisiti da studi clinici condotti secondo una rigorosa metodologia scientifica quanto alla rilevanza sia interna che esterna.

14. Insomma, e per concludere, non risulta e non è stato dimostrato in sede procedimentale da Sanofi s.r.l. che, allo stato delle attuali conoscenze scientifiche e e sulla base delle evidenze sin qui acquisite secondo un rigoroso approccio metodologico, il principio attivo *N-butilbromuro di joscina* (HBB), attesa la sua scarsa biodisponibilità, sia efficace nella cura dei disturbi dell'apparato genitourinario e, in particolare, della dismenorrea.

14.1. Le nuove acquisizioni relative all'efficacia dei farmaci in esame da parte dell'Autorità regolatoria canadese hanno necessariamente richiesto anche all'AIFA di rivalutare il profilo beneficio-rischio del medicinale al fine di definirne l'impatto sul bilancio di efficacia e sicurezza, sicché correttamente la CTS dell'AIFA ha deciso di eliminare, dopo avere esaminato le evidenze scientifiche presentate dall'azienda, l'indicazione d'uso relativa alle manifestazioni spastico-dolorose di *Buscopan* e *Buscopan compositum*.

14.2. Non può del resto condividersi l'assunto dell'appellante secondo cui, in assenza di dati nuovi a sfavore alla sicurezza del farmaco che non sono emersi nel corso dell'istruttoria, non sarebbe possibile rimettere in discussione il rapporto beneficio/rischio.

14.3. È al contrario evidente che, a fronte degli studi di farmacocinetica presentati dall'azienda all'Agenzia regolatoria canadese e del dato, indiscutibilmente emergente da questi, della scarsa biodisponibilità, l'efficacia del farmaco necessita di essere ad oggi avvalorata da evidenze scientifiche – e, in particolare, di studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati – che ne dimostrino un beneficio, ancorché limitato, rispetto ai rischi derivanti da eventi avversi, ancorché non gravi, quanto al trattamento dei disturbi del tratto genitourinario.

14.4. In tale prospettiva questo Consiglio di Stato condivide l'assunto di AIFA, secondo cui le evidenze di efficacia e sicurezza di un medicinale, compresi i medicinali OTC (“*Over the Counter*”) dispensabili senza prescrizione medica, devono essere fondate su studi clinici di disegno robusto e basati su una rigorosa metodologia scientifica, studi condotti su un campione di pazienti numericamente adeguato e selezionato in accordo alle indicazioni oggetto di studio e che, secondo l'approccio della c.d. *evidence based medicine* (EBM), consistono nelle migliori prove di efficacia clinica e, in particolare, negli studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati (RCT – *controlled randomized trial*), costituenti il c.d. *gold standard* della ricerca medica.

14.5. E invece, come ha già rilevato la sentenza impugnata (v., *supra*, § 5.3.), all'esito dell'istruttoria – condotta nel pieno contraddittorio delle parti, avendo Sanofi s.r.l. potuto presentare all'AIFA documenti, relazioni, chiarimenti, osservazioni – è emersa innanzitutto la carenza di studi clinici robusti a supporto dell'indicazione, per entrambe le formulazioni (comprese e supposte), sia per ragioni correlate alla numerosità campionaria, sia per la scelta della popolazione trattata (in alcuni studi presentati sono stati arruolati pazienti con dolore addominale e pelvico), sia infine per la mancanza di un confronto attivo.

15. La “*robustezza*” degli studi scientifici richiesti dall'AIFA, per quanto non letteralmente prevista dalla legge, non è certo una nozione avulsa dal quadro normativo in materia e, in particolare, dalle previsioni del d. lgs. n. 219 del 2006, come assume l'appellante, ma è presupposta da questa normativa, che necessariamente muove e non può prescindere dalle acquisizioni più avanzate dalla scienza, e ne indica, in ambito tecnico-scientifico, la rispondenza agli *standards* metodologici riconosciuti a livello internazionale.

15.1. Essa, val qui solo rilevare, è un concetto di largo e chiaro impiego sia nelle *Linee guida della Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano* (o ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical*

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) e, in particolare, nelle Linee guida “*Principles for Clinical Trials*” (ICH E9), laddove raccomanda di valutare «*the robustness of the results and primary conclusions of the trial*» – la robustezza dei risultati e delle conclusioni primarie degli sperimentazioni cliniche – e precisa che «*robustness is a concept that refers to the sensitivity of the overall conclusions to various limitations of the data, assumptions, and analytic approaches to data analysis*» - sia nelle Linee guida “*Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies*” elaborate dall’Agenzia europea dei medicinali, l’EMA, per gli studi di efficacia post-autorizzativi (PAES – *Post Authorisation Efficacy Study*).

15.2. Proprio attraverso l’esame di studi clinici di protocollo appropriato viene valutata, ed eventualmente confermata in fase post-autorizzativa, l’efficacia di un medicinale per una data indicazione.

15.3. Il mantenimento delle autorizzazioni all’immissione in commercio dei medicinali deve tenere conto del progresso scientifico e richiede studi aggiornati – in particolare quelli randomizzati e controllati – sull’efficacia del farmaco.

15.3. Anche se gli studi su *Buscopan* e *Buscopan compositum* sono stati condotti in accordo con le Linee guide dell’epoca delle originarie autorizzazioni, come sostiene Sanofi s.r.l., bisogna considerare che il profilo beneficio/rischio dei farmaci già in commercio deve essere continuamente rivalutato alla luce di nuove evidenze scientifiche, come è emerso nel caso di specie, poiché la scienza continuamente evolve e, con essa, le condizioni di efficacia e sicurezza di un farmaco, già un tempo valutate ma mai, all’evidenza, cristallizzatesi in eterno.

15.4. In altri termini, mancando chiari dati di efficacia, per la pressoché nulla biodisponibilità, e non avendo Sanofi s.r.l. prodotto studi clinici che, secondo un rigoroso approccio metodologico, consentano di affermare l’efficacia di *Buscopan* e di *Buscopan compositum*, i rischi collegati all’assunzione dei due farmaci, che possono essere acquistati senza prescrizione medica, non sono ammissibili a tutela della salute come diritto fondamentale dell’individuo e interesse della collettività (art. 32 Cost.).

16. Questa Sezione non può che ribadire, quanto all’efficacia e alla sicurezza dei farmaci, i principi già affermati, di recente e in via generale, nell’ordinanza n. 7097 del 11 dicembre 2020 e, cioè, che la c.d. riserva di scienza che compete ad AIFA non si sottrae al sindacato del giudice amministrativo, per l’indefettibile esigenza, connaturata all’esistenza stessa della giurisdizione amministrativa e consacrata dalla Costituzione, di tutelare le situazioni giuridiche soggettive, a cominciare da quelle che hanno un radicamento costituzionale come il fondamentale diritto alla

salute, a fronte dell'esercizio del potere pubblico e, dunque, anche della discrezionalità c.d. tecnica da parte dell'autorità competente in materia sanitaria.

16.1. L'efficacia e la sicurezza di un farmaco e il favorevole rapporto benefici/rischi di questo costituiscono requisiti essenziali per la sua immissione in commercio, che compete all'AIFA valutare nell'esercizio della discrezionalità tecnica a tutela della salute.

16.2. Ebbene, nel caso di specie, per tutte le ragioni sin qui esposte l'AIFA ha correttamente esercitato il proprio potere ai sensi dell'art. 141, comma 2, lett. c) e d), del d. lgs. n. 191 del 2006, in quanto l'assenza di studi clinici a carattere sperimentale randomizzati e controllati e, dunque, "robusti", nel senso sopra precisato, a fronte della riscontrata scarsa biodisponibilità, non consente di affermarne o, comunque, confermarne l'efficacia per l'uso terapeutico – i disturbi del tratto genitourinario – al quale sono stati autorizzati inizialmente o comunque di valutarne favorevolmente il rapporto benefici/rischi, ferma restando la possibilità, per Sanofi s.r.l., di produrre nel futuro attendibili studi che comprovino questa efficacia e inducano una rivalutazione dell'efficacia terapeutica per detto uso.

17. Le ragioni sin qui espresse devono ritenersi assorbenti di tutte le ulteriori questioni di fatto e di diritto, anche quelle afferenti al richiamo degli appropriati indici normativi europei, sollevate dall'appellante, superflue ai fini del decidere, poiché tali ragioni sono ampiamente sufficienti a giustificare la legittimità della decisione adottata da AIFA, in una con tutti gli atti istruttori che la precedono e sorreggono.

18. Di qui la reiezione dell'appello, con la conseguente conferma, anche ai sensi sin qui espressi, della sentenza impugnata.

19. Le spese del presente grado del giudizio, per la complessità tecnico-scientifica del presente contenzioso, possono essere interamente compensate tra le parti.

19.1. Rimane definitivamente a carico di Sanofi s.r.l. per la soccombenza il contributo unificato richiesto per la proposizione dell'appello.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza), definitivamente pronunciando sull'appello, proposto da Sanofi s.r.l., lo respinge e per l'effetto conferma, anche ai sensi di cui in motivazione, la sentenza impugnata.

Compensa interamente tra le parti le spese del presente grado del giudizio.

Pone definitivamente a carico di Sanofi s.r.l. il contributo unificato richiesto per la proposizione dell'appello.

Ordina che la presente sentenza sia eseguita dall'autorità amministrativa.

Così deciso in Roma, nella camera di consiglio del giorno 24 giugno 2021, con l'intervento dei magistrati:

Franco Frattini, Presidente

Massimiliano Nocelli, Consigliere, Estensore

Giovanni Pescatore, Consigliere

Raffaello Sestini, Consigliere

Umberto Maiello, Consigliere

L'ESTENSORE

Massimiliano Nocelli

IL PRESIDENTE

Franco Frattini