

**FARMACI PER TERAPIE AVANZATE: IL REGOLAMENTO 1394/2007/CE, LA SUA ENTRATA IN
VIGORE IN ITALIA ED I REGIMI DI RESPONSABILITÀ APPLICABILI.**

di Agnese Querci (Research associate, University of Genoa, Italy)

1. Il regolamento ATMPs, fra innovazione scientifica e tecnologica, medicina personalizzata ed obblighi di tracciabilità.

I progressi che si stanno raggiungendo nel campo della biologia e della medicina suscitano grandi speranze, aiutando a combattere malattie in passato incurabili, a vivere più a lungo ed in migliori condizioni¹.

Non bisogna, peraltro, trascurare il fatto che le scienze della vita sollevano, nel contempo, grandi problemi legati ai rischi per la salute pubblica che tali innovazioni recano con sé², oltreché alle questioni etiche³, che danno luogo ad un vasto dibattito pubblico.

In quest'ottica si inserisce anche il reg. 1394/2007/CE⁴, che fissa norme per l'autorizzazione, la supervisione e la farmacovigilanza dei medicinali per terapie avanzate (ATMPs) - consistenti in

¹ G. Vettori, *Carta europea e diritti dei privati, (diritti e doveri nel nuovo sistema delle fonti)*, in G. Vettori (a cura di), *Carta Europea e diritti dei privati*, Padova, 2002, 82, rileva in proposito che «la ricerca apre orizzonti impensabili, emergono interessi a vietare manipolazioni, a conoscere o non conoscere informazioni tratte dalle strutture genetiche». Cfr. anche la relazione di accompagnamento al d.d.l. n. 1067 del 2008, del 2 ottobre 2008, secondo cui «il miglioramento delle tecniche di cura e la possibilità di disporre di strumenti di diagnostica migliori sono solo alcuni aspetti che sono intervenuti, modificandole, sulle modalità di esercizio dell'arte medica...giòva evidenziare come, a causa del crescente sviluppo tecnologico, il fenomeno della *malpractice* abbia registrato un costante, preoccupante incremento».

² V.M. Kumorowsky, *Assessing Legal Liability in Pharmacogenetic cases (Perez v. Wyeth Laboratories, inc.)*, *Washburn Law Journal*, 2003, VI, 624, evidenzia come i farmaci biotecnologici abbiano comportato un aumento delle ipotesi di responsabilità: «*the developing and marketing of new gene-based drugs and genetic test raises complex questions about the legal liability of the manufacturers of the new drugs and test, and about the standard of care for all health care professionals involved in prescribing and dispensing the drugs and administering the test*». Negli Stati Uniti si è rilevato che con l'avvento delle tecnologie di nuova generazione gli *adverse events* sono quadruplicati. Il dato è riportato da G. Guerra, *Regole e responsabilità in nanomedicina, Profili giuridici delle tecnologie biomediche avanzate*, Padova, 2008, 23; M.A. Hermitte, *Les trois économies: connaissance, risque et confiance. A propos de la traçabilité des OGM*, relazione presentata a Pisa il 22 settembre 2008, 5, rileva che: «*Or, si l'industrie pharmaceutique a débouché rapidement sur un certain nombre de médicaments et vaccins actifs et non controversés, les thérapies géniques n'ont toujours pas de résultats convaincants, l'utilité technique des cellules souches embryonnaires fait l'objet de contestations croissantes (sans parler des problèmes éthiques qu'elles posent)*».

³ Legate, ad esempio, alla natura dell'essere umano ed al controllo delle informazioni genetiche

⁴ Reg. (CE) 1394/2007 del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate e recante la modifica della dir. 2001/83/CE e del reg. 726/2004, che regola l'autorizzazione all'immissione in commercio, le caratteristiche, l'etichettatura ed il foglio illustrativo dei medicinali per terapie avanzate. Sul punto si veda B. Dorbeck-Jung, *Governing Nanomedicine, Learning from European Medical Technology Regulation, Working Paper*, presentato all'*International Conference, «Managing the Uncertainty of Nanotechnology. Challenges to Law, Ethics and Policy Making»*, Rovigo, 22-23 maggio 2008, e pubblicato in G. Guerra e M. Piccinni (a cura di), *Novelty or Disguise? Regulation and Policy-making in Nanotechnology*, *Notizie di Politeia*, 2009, 94, 41 ss., e G. Guerra, *Regole e responsabilità in nanomedicina*. it. 143.

quelle genetiche, cellulari⁵, somatiche e nell'ingegneria tissutale⁶ - preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale, e destinati ad essere commercializzati negli Stati membri.

Con riferimento allo stesso si è svolta una consultazione parlamentare, a partire dall'aprile 2008. Esso è entrato in vigore in Italia solo il 30 dicembre 2008, ed entro il 2012 la Commissione dovrà presentare una relazione sulla sua applicazione.

Uno degli obiettivi della normativa consiste nell'incentivare le piccole e medie imprese (PMI) ad impegnarsi nella ricerca di tali terapie⁷, capaci di presentare nuove possibilità per il trattamento delle malattie umane⁸. Infatti, le PMI giocano un ruolo fondamentale⁹ nella creazione di nuovi farmaci, in quanto queste intervengono specie nella fase iniziale della sperimentazione (dove l'investimento è ancora relativamente basso), portando avanti nuovi progetti, che possono poi essere proseguiti dalle grandi industrie, in collaborazione con le prime¹⁰.

Nel contempo, la normativa introduce una *lex specialis*, con più intensi standard di qualità e sicurezza per i suddetti medicinali¹¹ che, in quanto complessi ed ancora parzialmente inesplorati, necessitano di una regolamentazione adeguata per salvaguardare la sanità pubblica¹².

L'approccio adottato è simile a quello degli altri farmaci¹³, anche se si riscontrano alcuni riferimenti alla disciplina dei dispositivi medici (si pensi ad esempio alla certificazione di qualità)¹⁴.

⁵ La terapia genetica e quella cellulare sono testate a livello clinico per il trattamento di specifiche malattie genetiche, forme rare di cancro ed altre malattie neurodegenerative.

⁶ Art. 1 del reg.. Ai sensi dell'art. 2, per ingegneria tissutale deve intendersi un nuovo settore biologico, che combina vari aspetti della medicina, della biologia cellulare e dell'ingegneria, al fine di rigenerare, riparare e sostituire tessuti umani.

⁷ Così A. Altenstetter e G. Permanand, *EU Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals in Comparative Perspective, Paper prepared for the ECPR/CRI Conference "Frontiers of Regulation"*, Bath, UK, disponibile in *LEXIS NEXIS*, 2007, 266.

⁸ «With regard to the enabling function of regulation the new legislation related to advanced therapy medicinal products provides specific incentives for (bio)medical industry». Così, B. Dorbeck-Jung, *Governing Nanomedicine*, cit., 45. Cfr. anche http://www.eurodis.org/imprimer.php?3id_article=1002, in cui è riportata l'opinione di F. Bignami, *Therapeutic Development Officer a Eurodis*, secondo cui tali medicinali «rappresentano una speranza reale per i malati, in particolare quelli affetti da malattie rare».

⁹ Negli ultimi trent'anni sono sorte quasi 4.000 piccole società di ricerca.

¹⁰ Dai dati provenienti dalla *FDA*, si ricava che nel biennio 2006-2007, sono attribuibili alle PMI 45 nuovi farmaci; 39 alle società tradizionali; e 16 all'alleanza fra le due tipologie di industrie.

¹¹ Gli ATMPs sono soggetti alla regolamentazione ordinaria dei medicinali, per tutto quanto non diversamente disposto.

¹² I prodotti destinati alla terapia genetica e tissutale erano stati, precedentemente, classificati come medicinali e disciplinati in quanto tali nella Comunità, ma quelli di ingegneria tissutale non rientravano in nessuna categoria ed esulavano pertanto da qualsiasi quadro legislativo comunitario. Ciò ha portato ad approcci nazionali divergenti, che ostacolavano la libera circolazione nella Comunità, precludendo ai pazienti l'accesso a tali terapie innovative. Questo comportava anche una frammentazione del mercato ed un rallentamento nello sviluppo industriale.

¹³ Così A. Altenstetter e G. Permanand, *EU Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals in Comparative Perspective*, cit., 266.

¹⁴ Le domande di autorizzazione di farmaci per terapie avanzate che includano dispositivi medici, biomateriali o matrici, devono essere corredate da una descrizione delle caratteristiche fisiche, dell'azione esplicata dal prodotto e dei relativi metodi di progettazione. I requisiti relativi ai dispositivi medici, previsti dalla dir. 93/42/CEE, si applicano anche a quelli utilizzati nei medicinali per terapie avanzate combinate.

Nella fase *pre-market*, infatti, i produttori devono sottoporre all'EMA¹⁵ le valutazioni scientifiche e gli studi certificati, atti a dimostrare la qualità e la sicurezza dei farmaci.

L'approvazione del prodotto avviene poi tramite una procedura simile a quella accentrata prevista per gli altri medicinali¹⁶: l'autorizzazione alla commercializzazione viene rilasciata dalla Commissione, dopo una valutazione scientifica della domanda da parte dell'EMA, che si avvale, a tal fine, di un nuovo organo creato *ad hoc*: l'*EMA's Committee for Advanced Therapies* (CAT)¹⁷.

Tale autorizzazione è valida in tutto il territorio comunitario, ma non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali in materia etica¹⁸, che vietano o limitano l'utilizzazione di tipi specifici di cellule umane od animali¹⁹, nonché la vendita, la fornitura o la somministrazione di medicinali che contengono o derivano da dette cellule²⁰.

Il Regolamento contiene, poi, cenni alla "medicina personalizzata", stabilendo che «qualsiasi medicinale per terapia avanzata, preparato su base non ripetitiva, conformemente ai requisiti di qualità, è utilizzato in ospedale, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico, destinato ad un determinato paziente»²¹.

¹⁵ Si utilizza qui il nome mediante il quale l'Agenzia è comunemente conosciuta (EMA), anche se, a seguito della Dir. 2004/27/CE, si dovrebbe più correttamente parlare di EMA, dato che l'organo oggi si chiama *European Medicines Agency*, e non più *European Medicines Evaluation Agency*. Essa è composta da diversi comitati, fra cui quello dei medicinali per uso umano ed a base di piante, da un direttore esecutivo e da un consiglio di amministrazione, i cui componenti sono nominati da ciascuno Stato membro.

¹⁶ Sulla regolamentazione europea del mercato farmaceutico si vedano J Abraham e T. Reed, *Trading Risks for Markets: the International Harmonization of Pharmaceuticals Regulation*, in *Health, Risk & Society*, 3, 113 ss., (2001); Id., *Reshaping the Carcinogenic Risk Assessment of Medicines: International Harmonization for Drug Safety, Industry/Regulator Efficiency or Both?*, in *Social Science & Medicine*, (Jul. 2003), n. 57, 195 ss.; C. McKenna e A. Consulting, *Evaluation on the Operation of Community Procedures for the Authorization of Medicinal Products*, 2001, in <http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm>; M.E. Arbour, *La regolazione dei farmaci ad uso umano in seno all'UE, al crocevia della salute e del mercato*, in G. Comandé (a cura di), *Gli strumenti della precauzione: nuovi rischi, assicurazione e responsabilità*, Milano, 2006, 415 ss.; J. Feick, *Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals*, MPIfG Discussion Paper 02/6, Max Planck Institut, Colonia, 2002; Id., *Learning and interest accomodation in policy and institutional change: EC Risk Regulation in the Pharmaceuticals Sector*, CAAR Discussion Paper Series 25, London, The London School of Economics and Political Science, 2005; A. Broscheid e J. Feick, *Towards a European FDA? The Review of European Pharmaceuticals Authorization*, Paper Meeting of the European Union Studies Association (Austin, Tx, USA) 2005; B. Dorbeck-Jung, *EU ways of governing risks of pharmaceuticals-an effective approach to the protection of patients' safety?*, *Centre for European Studies Working Paper*, n. 1, 2005, reperibile in www.bbt.utwente.nl/ces.

¹⁷ Questo Comitato formula progetti di parere sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per terapie avanzate e viene consultato da quello per i medicinali per uso umano dell'Agenzia, con specifico riferimento a tali farmaci.

¹⁸ «*In accordance with the subsidiary principle, the proposal fully respects national competence as regards the use or non-use, for ethical reasons, of certain types of human cells (e.g. germ cells or embryonic stem cells). Decisions on such use or non-use remain a national responsibility*». <http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>.

¹⁹ L'art. 13 della l. 19 febbraio 2004, n. 40, vieta le sperimentazioni sugli embrioni.

²⁰ In Francia ed in Germania, la normativa prevede che non possano essere introdotti nel sistema sanitario prodotti basati su cellule staminali ricavate da embrioni. Sul punto si veda S.S. Hall, *Stem Cells: A Status Report*, 36 *The Hastings Center Report*, 16 (2006).

²¹ Art. 28 del Regolamento. Sul punto, cfr. G. Guerra, *Impiego di terapie personalizzate*, in A. Belvedere, L. Lenti, E. Palermo, S. Riondato (a cura di), *Le responsabilità*, vol. III, Tomo II, in S. Rodotà, P. Zatti (a cura di), *Trattato di Biodiritto*, in corso di pubblicazione.

Col termine medicina personalizzata, ci si riferisce, infatti, a quei trattamenti che si basano sullo specifico patrimonio genetico del paziente onde diagnosticare o curare le sue patologie. Attualmente, l'unica nozione normativa è prevista nel *draft* statunitense, intitolato *Genomics and Personalized Medicine Act*, del 2008, che alla *section 2 (2)*, così la definisce: «applicazione di informazioni genomiche e molecolari, per migliorare la prestazione sanitaria fornita, facilitare la scoperta e la sperimentazione di nuovi prodotti, contribuire a determinare la predisposizione ad una particolare patologia o condizione, e identificare ogni strategia di prevenzione»²².

Ciò pone l'accento sul legame che intercorre fra identità personale ed elementi corporei²³. Tale scienza è, inoltre, in grado di diminuire gli effetti collaterali dei farmaci, «attraverso la somministrazione del giusto farmaco, col giusto dosaggio, al paziente geneticamente più predisposto²⁴».

Le biotecnologie sono, infatti, alla base di un cambiamento nella gestione delle malattie, orientato sempre più verso una medicina individualizzata e preventiva, fondata sulla predisposizione genetica, su *screening* mirati e su nuove metodologie mediche. In questa rivoluzione epocale si inserisce anche lo sviluppo della farmacogenomica, che si attua applicando le informazioni sul genoma umano alla progettazione, alla scoperta ed alla messa a punto dei farmaci²⁵.

Ulteriori disposizioni concernono la produzione, le informazioni, l'etichettatura, l'imballaggio e la distribuzione degli ATMPs. La Commissione può, inoltre, dopo aver consultato l'EMEA, introdurre specifiche linee guida per la buona pratica di produzione.

Con riferimento alla fase *post-marketing*, infine, il regolamento formula, in aggiunta alla normale farmacovigilanza, specifiche norme concernenti l'efficacia e le reazioni avverse²⁶, così come i rischi d'impresa²⁷: «il controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse costituisce un aspetto fondamentale della regolamentazione dei medicinali per terapie avanzate»²⁸. In proposito, la

²² H.R. 6498 110th Congress 2d Session.

²³ P. Zatti, *Dimensioni ed aspetti dell'identità nel diritto privato attuale*, in G. Alpa e P. Zatti, *L'identità nell'orizzonte del diritto privato* (Seminario di studi. Padova, 21 aprile 2006), suppl. a *Nuova giur. civ. comm.*, 2007, IV, 2.

²⁴ L. Macinelli, M. Cronin, W Sadèe, *Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine*, in *AAPS PharmSci*, 2000, IV, 2. Ciò presuppone la conoscenza del patrimonio genetico dell'individuo, tramite un test del DNA. Si veda anche L. Villani, *Biobanche e test rilevatori di informazioni genetiche: spunti di riflessione per un nuovo consenso informato*, in *Resp. civ.*, 2010, II, 140.

²⁵ Si distingue fra farmacogenetica e farmacogenomica. La prima consiste nello «studio degli effetti delle variazioni genetiche nella risposta individuale ai farmaci, includendo in ciò la sicurezza, l'efficacia e le interazioni tra farmaci». La definizione è fornita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Comitato nazionale della bioetica, «Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica». Non è, invece, ancora possibile introdurre una nozione unanime di farmacogenomica. Si tratta, comunque, di una tecnica innovativa, realizzata grazie all'applicazione della biotecnologia nell'industria farmaceutica, volta a produrre farmaci destinati ad eliminare le alterazioni cellulari che causano malattie.

²⁶ L'Agenzia deve informare le autorità nazionali competenti, qualora si verificano gravi reazioni avverse. Una disposizione analoga si ritrova anche nell'art. 11, dir. 2004/23/CE, cit.

²⁷ Art. 14.

²⁸ Così si esprimono il ventesimo «Considerando» del Regolamento e l'art. 14 dello stesso.

Commissione può esigere l'attuazione di un sistema di gestione del rischio, destinato ad identificare, prevenire o minimizzare i pericoli connessi a tali medicinali, ivi compresa la valutazione dell'efficienza del sistema²⁹.

Non solo. La domanda per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovrà già contenere una descrizione dettagliata delle misure previste per garantire il controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse, connesse ai medicinali per terapie avanzate, oltreché delle misure da adottare in specifici casi problematici³⁰.

La predisposizione del sistema di tracciabilità³¹ grava, dunque, *in primis*, sul produttore, che dovrà registrare tutti i passaggi del medicinale (sino alla consegna alle diverse strutture sanitarie, pubbliche o private, in cui il prodotto verrà utilizzato).

A sua volta, anche l'ente di utilizzazione³² dovrà predisporre un archivio di informazioni, tali da consentire di ricollegare ogni prodotto al singolo paziente cui sia stato somministrato.

Quest'obbligo rientra in quelli organizzativi, sanciti dall'art. 101 Cod. Consumo³³, che costituisce il principale strumento di protezione nell'ambito del rapporto di utenza. Esso consente, infatti, di affermare la responsabilità della struttura sanitaria anche qualora sia impossibile ricostruire le fasi e la precisa sequenza della terapia eseguita, per mancata o lacunosa tracciabilità di tali elementi³⁴.

2. La responsabilità del produttore di farmaci in Italia: attività pericolosa o rischio da sviluppo?

²⁹ A tal fine, l'Agenzia può richiedere la trasmissione di relazioni supplementari, concernenti l'efficienza del sistema. Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione non ottemperi alla richiesta, l'Agenzia ne informa immediatamente la Commissione.

³⁰ La richiesta di AIC dovrà essere correlata dall'attuazione di un «sistema di gestione del rischio destinato ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali per terapie avanzate, inclusa una valutazione dell'efficienza del sistema, oppure dall'impegno, da parte del titolare del sistema, di svolgere studi specifici, successivamente all'immissione in commercio, da sottoporre all'Agenzia per il riesame». Art. 14, 2° comma del regolamento.

³¹ Il ventiduesimo «Considerando» e l'art. 15, 3° comma del regolamento prevedono che detto sistema di tracciabilità debba essere realizzato nel rispetto delle dir. 2004/23/CE e 2002/98/CE, oltreché della dir. 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche, con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di detti dati.

³² L'art. 15, 3° comma del regolamento prevede che «ove un medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, il titolare dell'immissione in commercio, al pari dell'ospedale, dell'istituto o dell'ambulatorio privato in cui il prodotto viene utilizzato, garantisca che il sistema di tracciabilità si svolga secondo le normative relative».

³³ Secondo questo articolo, lo Stato e le Regioni, secondo le rispettive competenze, garantiscono i diritti degli utenti dei servizi pubblici. La legge stabilisce, per determinati enti erogatori di servizi pubblici, l'obbligo di adottare apposite carte di servizi. Per un'ermeneutica di tale norma, cfr., di recente, Cass., ord. 15 gennaio-2 aprile 2009, n. 8093, in *Resp. civ. e prev.*, 2009, VI, 1291 ss., con nota di D. Chindemi, *Il paziente di una struttura sanitaria pubblica non è "consumatore" e l'azienda non è "professionista"*.

³⁴ Si veda R. De Matteis, *La responsabilità della struttura sanitaria per danno da emotrasfusioni*, in *Nuova giur. civ. comm.*, 2008, V, 551.

Una volta delineata la regolamentazione dei farmaci per terapie avanzate, occorre ora soffermarsi, in generale, su come la responsabilità da farmaci venga affrontata dalla giurisprudenza italiana, per chiedersi, infine, se i principi adottati normalmente per i farmaci possano, o meno, trovare piena applicazione anche per gli AMTPs.

La prima osservazione che emerge dall'analisi della giurisprudenza in materia è che l'intero settore farmaceutico viene sottratto³⁵ al campo applicativo della normativa di cui al d.p.r. 24 maggio 1988, n. 224 (oggi sostituito dagli artt. 114-127, d.lgs. 6 settembre 2005, n. 206, Cod. consumo), che ha recepito in Italia la dir. CEE n. 85/374, relativa al riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi.

In questi casi, la disciplina di elezione è da sempre costituita dall'art. 2050 c.c., recante la regolamentazione della responsabilità per attività pericolose. *Leading case* è rappresentato dalla vicenda del Trilergan, che ha determinato un ampio contenzioso³⁶. All'inizio degli anni settanta, il produttore Crinos S.p.a. mise in circolazione un emoderivato³⁷, preparato con gammaglobuline, fornite da una società statunitense (la *Armour Pharmaceutical Co.*) ed importate da un operatore nazionale (l'Istituto sieroterapico milanese)³⁸: alcuni lotti del medicinale risultarono, peraltro, infetti dal virus dell'epatite B³⁹.

A quel tempo non era stata ancora introdotta la normativa sulla responsabilità da prodotto difettoso e le relative richieste risarcitorie vennero per lo più accolte dalle Corti di merito, poi

³⁵ Pur potendo il farmaco rientrare nella nozione di prodotto di cui all'art. 2, d.p.r. n. 224/1998 (oggi 115 Cod. consumo). G. Alpa, *La responsabilità del produttore di farmaci*, in *Rass. dir. farm.*, 1984, 339 ss. definisce "produttore" sia l'impresa farmaceutica che fabbrica il prodotto finito, sia quella che produce una componente del medicinale, che sarà poi ultimata da altre imprese.

³⁶ In proposito si vedano Trib. Napoli, 9 ottobre 1986, in *Resp. civ. e prev.*, 1988, 407, e in *Rep. Foro It.*, 1988, voce *Responsabilità civile*, n. 143; App. Trieste, 16 giugno 1987, in *Resp. civ. e prev.*, 1988, 334 e in *Rep. Foro it.*, 1989, voce *Responsabilità civile*, n. 109; Trib. Roma, 27 giugno 1987, in *Nuova giur. civ.*, 1988, I, 475; Trib. Milano, 19 novembre 1987, in *Foro it.*, 1988, I, c. 144; App. Roma, 17 ottobre 1990, in *Giur. it.*, 1991, I, 2, 816, con nota di G. Tassoni, *La produzione di farmaci tra l'art. 2050 c.c. e i c.d. "development risk"*, e App. Roma, 7 aprile 1994, in *Gius.*, 1994, 213; Cass., 15 luglio 1987, n. 6241, in *Foro it.*, 1988, I, c. 144, con nota di D. Caruso, *Quando il rimedio è peggiore del male*; in *Nuova giur. civ. comm.*, 1988, I, 475, con nota di E. Da Molo, *Responsabilità civile per attività di produzione e commercio di farmaci*; e in *Resp. civ.*, 1988, 406, con nota di G. Tassoni, *Responsabilità del produttore di farmaci «per rischio di sviluppo» e art. 2050 c.c.*; Cass., 27 luglio 1991, n. 8395, in *Giur. it.*, 1992, I, 1331, con nota di A. Barengi, *In tema di farmaci difettosi*; Cass., 20 luglio 1993, n. 8069, in *Foro it.*, 1994, c. 445; in *Resp. civ. e prev.*, 1994, 61, con nota di A. Busato, *I danni da emoderivati: le diverse forme di tutela*, e in *Giust. civ.*, 1994, I, 1057, con nota di A. Barengi, *Brevi note in tema di responsabilità per danni da emoderivati difettosi tra obiter dicta e regole giurisprudenziali*; Cass., 1° febbraio 1995, n. 1138 in *Resp. civ. e prev.*, 1996, 164, con nota di S. Bastianon, *La Cassazione, il "Trilergan" e la responsabilità per danni da emoderivati infetti*; Id., 27 gennaio 1997, n. 814, in *Corriere giur.*, 1997, III, 291.

³⁷ Si trattava di un farmaco impiegato contro la cefalea. Per una ricostruzione puntuale della vicenda, M. Franzoni, *L'illecito*, in *Tratt. resp. civ.*, diretto da M. Franzoni, Milano, 2004, I, 580. Significativi riferimenti si rinvencono anche in C. Castronovo, *La nuova responsabilità civile*, 3a ed., Milano, 2006, 297 ss.

³⁸ La casa farmaceutica chiese la chiamata in causa del fornitore di gammaglobuline che, a sua volta, domandò l'autorizzazione alla chiamata in causa del produttore statunitense del componente.

³⁹ Si trattava, dunque, di un difetto di fabbricazione, sia pure non limitato ad un singolo esemplare della serie produttiva.

confermate in sede di legittimità, ricorrendo al disposto dell'art. 2050 c.c. e ponendo così le basi di quell'orientamento giurisprudenziale, pervenuto incontrastato sino ai giorni nostri⁴⁰.

Per giustificare l'applicazione di tale norma in casi come quelli in esame si è dovuto operare un *escamotage*, estendendo la nozione di "attività pericolosa" sino a ricomprendere «ogni attività che produce beni potenzialmente pericolosi per la salute»⁴¹.

Nonostante la normativa sulla responsabilità da prodotto difettoso⁴² sia entrata in vigore ormai da vent'anni, la prassi giurisprudenziale del nostro paese, anche al di là del settore farmaceutico, ne ha infatti compiuto rare applicazioni: dopo un "fermo" iniziale, la produzione giurisprudenziale in materia si è "riavviata" lentamente, per subire un' "accelerazione" solo in quest'ultimo periodo, in cui si è verificata una certa attenzione da parte dei giudici, anche di legittimità, per questa disciplina⁴³.

Questo orientamento non può essere spiegato solo sulla base dell'effetto trainante della giurisprudenza consolidatasi in passato (cosiddetto effetto "lock-in")⁴⁴. Invero, andando più a fondo nell'analisi di tale casistica, si può rilevare che i danneggiati (*rectius*, i loro avvocati) preferiscono invocare in giudizio i tradizionali strumenti forniti dal codice civile, poiché ravvisano in essi una

⁴⁰ L'unico caso, a quanto consta, in cui i legali di un paziente scelsero di invocare il d.p.r. n. 224/1988 in ambito farmaceutico, concerne un medicinale antiobesità (Isomeride), che aveva cagionato disfunzioni cardiache all'assuntore (Trib. Roma, 20 aprile 2002, in *Foro it.*, 2002, I, c. 3225; in *Danno e resp.*, 2002, X, 984, con nota di L. La Battaglia, *Danno da prodotto farmaceutico difettoso e prova liberatoria*, e in *Resp. civ. e prev.*, 2002, IV-V, 1107, con nota di U. Carnevali, *Farmaco difettoso e responsabilità dell'importatore-distributore*). Nella specie venne, però, convenuta in giudizio la società importatrice in Italia del farmaco, che risultava, per espressa menzione sulla confezione, prodotto in Francia. Ai sensi dell'art. 4, d.p.r. n. 224/1988 (oggi art. 116, Cod. consumo), peraltro, in tal caso la domanda avrebbe dovuto essere rigettata, in quanto erano carenti i presupposti della legittimazione passiva del fornitore. La domanda venne tuttavia accolta, ma solo per la ragione che gli attori non avevano mancato di invocare in giudizio anche il disposto dell'art. 2050 c.c.

⁴¹ U. Carnevali, *La responsabilità del produttore*, 2a ed., Milano, 1979, 280 ss.; U. Ruffolo, *La tutela individuale e collettiva del consumatore*, I, *Profili di tutela individuale*, Milano, 1979, 107 ss. (specialmente 108, per quanto attiene il settore farmaceutico). Tale tesi è stata sottoposta a critiche da altra parte della dottrina: C. Castronovo, *Problema e sistema del danno da prodotti*, Milano, 1979, 711 ss.; V. Di Martino, *La responsabilità civile nelle attività pericolose e nucleari*, Milano, 1979, 166 ss.

⁴² L. Cabella Pisu, *Il costo di una caduta...dagli stivali*, in *Corriere merito*, 2006, II, 5; G. Alpa, *Il diritto dei consumatori*, 3a ed., Roma e Bari, 2002, 408. Numerose controversie sono state, peraltro, risolte extra giudizialmente, come rilevato da L. Cabella Pisu, *Ombre e luci nella responsabilità del produttore*, in *Contratto e impresa*, 2008, III, 620.

⁴³ A.L. Bitetto, *La responsabilità del produttore: da mera comparsa a protagonista*, in *Riv. crit. dir. priv.*, 2008, I, 137 ss.; L. Cabella Pisu, *Ombre e luci nella responsabilità del produttore*, cit., 618; A.L. Bitetto e R. Pardolesi, *Risultato anomalo e avvertenza generica: il difetto nelle pieghe del prodotto*, in *Danno e resp.*, 2008, III, 292 ss., che parlano di «decisa inversione di tendenza». Sulla fioritura tardiva della responsabilità da prodotto si veda anche M. Gorgoni, *La responsabilità ex d.p.r. 224/1988 tra rigurgiti giurisprudenziali e manovre normative*, in *Resp. civ.*, 2006, 470.

⁴⁴ In proposito, si veda U. Izzo, *La precauzione nella responsabilità civile, Analisi di un concetto sul tema del danno da contagio per via trasfusionale*, Padova, 2004, 324, che parla anche di "path dependency", ossia di un «processo di sviluppo giurisprudenziale condizionato dal punto di partenza».

miglior tutela⁴⁵, consentendo maggiori possibilità rispetto a quelle ricavabili dalla suddetta normativa⁴⁶.

Si pensi, ad esempio, ai limiti della tutela risarcitoria di cui all'art. 11, d.p.r. n. 224/1988 (ora art. 123, Cod. consumo)⁴⁷ od alla ridotta possibilità, nella normativa sulla responsabilità del produttore, di agire contro il fornitore. Si considerino poi il termine di prescrizione breve⁴⁸ ed il fatto che la decadenza decennale rischia di precludere l'azione risarcitoria, specie qualora il danno si manifesti a distanza di anni, come spesso avviene nel caso dei prodotti farmaceutici⁴⁹.

La problematica principale è stata individuata, però, nel c.d. rischio di sviluppo. Ai sensi dell'art. 6, lett. e) d.p.r. n. 224/1988 (ora art. 118, lett. e) Cod. consumo) il produttore può, infatti, liberarsi da responsabilità provando che «lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche, al momento in cui il produttore ha messo in circolazione il prodotto, non permetteva ancora di considerare il prodotto come difettoso»⁵⁰.

Ricorrendo al disposto dell'art. 2050 c.c. si va, invece, esenti da responsabilità solo nel caso in cui si dimostri di aver preso tutte le misure idonee ad evitare il danno. La norma prevede, così, una forma di responsabilità più severa di quella derivante dall'applicazione del rischio di sviluppo e la giurisprudenza esaminata ne adotta una lettura ispirata alla massimizzazione della tutela per il danneggiato⁵¹.

Si afferma, infatti, che la prova liberatoria, di cui all'art. 2050 c.c., dell'aver adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno non possa ritenersi raggiunta qualora, al momento della messa in commercio del farmaco, sussistesse una pur minima possibilità di ritenerlo “difettoso”, anche con procedimenti scientifici di recente scoperta e non ancora normalmente applicati nella prassi. Ma la giurisprudenza si è spinta anche oltre, introducendo un ulteriore profilo di severità a danno del

⁴⁵ E. Al Mureden, *I danni da uso del cellulare*, cit., evidenzia che in Italia come negli USA la responsabilità del produttore di farmaci venga assoggettata a regole di responsabilità per “rischio d'impresa” ben più severe di quelle che normalmente si applicano in caso di prodotto difettoso.

⁴⁶ L. Cabella Pisu, *Cittadini e consumatori*, cit., 684, evidenzia come la normativa sulla responsabilità del produttore sia «un'arma spuntata», fondata essenzialmente sulle logiche del mercato, ed inadatta a tutelare diritti fondamentali del cittadino quali quello alla salute.

⁴⁷ Secondo cui sono risarcibili i danni alla persona (da morte e lesioni) ed i danni al patrimonio solo se si tratti di cose diverse dal prodotto difettoso, normalmente destinate all'uso privato e principalmente utilizzate dal danneggiato. In questo caso, il danno è, inoltre, risarcibile solo nella misura in cui ecceda un determinato tetto (la somma di £ 750.000, poi tradotta in € 387,00).

⁴⁸ Ai sensi dell'art. 125 Cod. consumo (già art. 13 d.p.r. n. 224/1988), il termine di prescrizione è triennale, anche se decorre dal giorno in cui il danneggiato avrebbe dovuto avere conoscenza del danno, del difetto e dell'identità del responsabile.

⁴⁹ Si parla, in proposito, di danni lungolatenti.

⁵⁰ E. Pizzorno, *La responsabilità del produttore nella direttiva del 25 luglio 1985 del Consiglio delle Comunità europee*, in *Riv. dir. comm.*, 1988, I, 244. R. Pardolesi, *Il principio di precauzione a confronto con lo strumentario dell'analisi economica del diritto*, in G. Comandé (a cura di), *Gli strumenti della precauzione: nuovi rischi, assicurazione e responsabilità*, Milano, 2006, 20, evidenzia come alcuni settori della Comunità europea vorrebbero eliminare questa clausola, ma che ciò comporterebbe il crollo dell'innovazione, anche per l'impossibilità di reperire copertura assicurativa.

⁵¹ L. Cabella Pisu, *La responsabilità del produttore*, cit., 440.

produttore. Sebbene a livello di *obiter dictum*, si è affermato infatti che non è di per sé sufficiente ad esonerare il fabbricante il fatto che «le conoscenze tecniche e scientifiche dell'epoca non suggerissero ulteriori accertamenti»⁵². In definitiva, i giudici, pur predicando la necessità di un giudizio *ex ante*, ricorrono spesso ad una valutazione *ex post*⁵³, sia in ordine alla pericolosità che all'idoneità delle misure adottate, e ciò è avvenuto anche nella casistica concernente gli emoderivati.

Nel caso dell'attività pericolosa non basta, dunque, la semplice osservanza dello stato della tecnica esistente al momento della messa in circolazione del prodotto, ma occorre, altresì, porre attenzione al progresso tecnologico avvenuto dopo l'introduzione nel mercato, con eventuale ritiro del prodotto o adozione di misure di sicurezza, avendo come obiettivo primario la tutela della salute dei pazienti e degli utilizzatori. E' dunque evidente la distanza col rischio da sviluppo di cui al d.p.r. n. 224/1988 e l'insufficienza della prova consistente nello "stato dell'arte" a liberare da responsabilità l'esercente attività pericolosa.

In generale, si riscontra, dunque, una tendenza della nostra giurisprudenza ad avvalersi degli strumenti della responsabilità civile onde riequilibrarne la posizione di sostanziale "debolezza" e di "asimmetria informativa" in cui verte normalmente il paziente-consumatore, utilizzando il nesso di causalità, l'onere della prova, e l'*exordium praescriptionis*⁵⁴, in modo tale da allargare il più possibile le maglie della tutela per il "soggetto debole".

3. Il caso Vioxx: un'inversione di tendenza?

⁵² Cass., 1° febbraio 1995, n. 1138, cit. Sul punto si veda G. Visintini, *Trattato breve della responsabilità civile*, 3a ed., Milano, 2005, 756.

⁵³ D. Caruso, *Quando il rimedio è peggiore del male*, cit., 150.

⁵⁴ Cass. sez. un., 11 gennaio 2008, nn. 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, tutte in *Banca dati Leggi d'Italia Professionale*. Alcune di queste sentenze (nn. 577, 578, 581, 582, 584), sono pubblicate, come già detto, in *Foro it.*, 2008, I, c. 451 ss. Sulla sentenza n. 576, v. anche il commento di M. Capecchi, *Nesso di causalità e perdita di chances: dalle Sezioni unite penali alle Sezioni unite civili*, in *Nuova giur. civ. comm.*, 2008, V, 149. Nella stessa rivista sono pubblicate anche le sentenze n. 577 e 581, da pag. 612 ss., con note di R. De Matteis, *La responsabilità della struttura sanitaria per danno da emotrasfusioni* e di A. Querci, *La rilevanza della prescrizione nella responsabilità extracontrattuale per danni da emotrasfusioni ed emoderivati*. La sentenza n. 577 è rinvenibile altresì in *Resp. civ.*, 2008, V, 397 ss., con nota di R. Calvo, *Diritti del paziente, onus probandi e responsabilità della struttura sanitaria*; in *Giur.it.*, 2008, VII, 1653 ss, con nota di A. Ciatti; in *Resp. civ. prev.*, 2008, con nota di M. Gorgoni, *Dalla matrice contrattuale della responsabilità nosocomiale e professionale al superamento della distinzione tra obbligazioni di mezzi e di risultato*, ed in *Danno e resp.*, 2008, VII, 788 ss., con commento di G. Vinciguerra, *Nuovi (ma provvisori?) assetti della responsabilità medica*. Sul punto si veda anche M. Gazzara, *Le S.U. "fanno il punto" in tema di onere della prova della responsabilità sanitaria*, in *Danno e resp.*, 2008, X, 1002 ss. La n. 580 è pubblicata anche in *Giur. it.*, 2008, VII, 1646 ss. con nota di A. Valore, *Danno da emotrasfusioni e decorrenza del termine di prescrizione*, e la n. 581 in *Guida al dir.*, 2008, VI, 20, con nota di F. Martini, *Si allungano i tempi della prescrizione per le richieste di risarcimento danni*, ed in *Resp. civ.*, 2008, XII, 983 ss., con nota di C. Romeo, *Nesso di causalità e descrizione dell'evento nella responsabilità per trasfusioni di sangue infetto*. Sulla sentenza n. 581 si veda altresì R. Simone, *Equivoci della causalità adeguata e contaminazione dei modelli di spiegazione causale*, in *Danno e resp.*, 2008, X, 1011 ss. La sentenza n. 584 è poi pubblicata in *Giur. it.*, 2008, V, 1115. Interessanti spunti si possono trarre anche dalla relazione predisposta, in tale occasione, dall'Uff. Mass. Corte Cass., *Il danno da emotrasfusioni*, a cura di L. Rubino, in http://www.cortedicassazione.it/Documenti/Relazione%2035_07.htm, concernente i vari aspetti coinvolti, al fine di fornire alle Sezioni Unite materiale di riflessione il più possibile completo per la decisione.

Sebbene la tendenza generale della giurisprudenza sia quella di adottare soluzioni di favore per gli assuntori di farmaci, in una recente pronuncia, il Tribunale di Roma⁵⁵ ha rigettato la domanda di una persona che asseriva di aver subito un'emorragia nucleo basale destra, a seguito dell'assunzione del farmaco Vioxx.

Trattasi di un noto antinfiammatorio che venne spontaneamente ritirato dal commercio dalla casa farmaceutica⁵⁶, a seguito della scoperta di gravi effetti collaterali per l'apparato cardiovascolare, quando ormai esso era stato assunto da ben 20 milioni di persone⁵⁷.

In tale occasione, i Giudici capitolini hanno attribuito valore decisivo alle risultanze della C.T.U., ritenendo "più probabile che non"⁵⁸ che l'evento dannoso derivasse non dall'assunzione del farmaco, ma piuttosto da precedenti eventi ischemici silenti (che erano stati rilevati nel paziente).

In proposito, è stato posto in luce che gli studi clinici non supportavano l'incidenza eziologica del Vioxx sulle emorragie cerebrali, pur avendo dimostrato l'esistenza di un nesso tra l'assunzione del farmaco e la verifica di eventi cardiovascolari.

Nella specie, inoltre, il paziente aveva assunto il farmaco per una durata di sei mesi, mentre gli studi sul farmaco avevano dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari solo dopo diciotto mesi di trattamento.

E' pur vero, peraltro, che i dati scientifici non escludevano del tutto la possibilità che eventi emorragici si verificassero a seguito dell'assunzione del farmaco, seppure con incidenza molto bassa (due casi riscontrati in circa duemila pazienti); ed in ogni caso, il nesso eziologico non deve essere valutato solo sulla base dei dati statistici, bensì della "probabilità logica"⁵⁹.

⁵⁵ Trib. Roma, 16 gennaio 2009, in *Danno e resp.*, 2010, III, 305 ss. con nota di P. Laghezza, *Il Caso Vioxx* ed in *Foro it.*, n. 1, c. 146 ss., con nota di A.M. Bitetto, *Prodotto difettoso: onere probatorio e comunicazione dei rischi*.

⁵⁶ La FDA raccomandò l'inserimento del relativo avvertimento solo dopo che il prodotto era stato ritirato volontariamente dal mercato.

⁵⁷ *International Union of Operating Engineers Local No. 68 Welfare Fund v. Merck & Co., Inc.*, 192 N.J. 372, 929 A.2d 1076 (N.J. 2007).

⁵⁸ Cass. sez. un., nn. 576, 581, 582, 584/2008, cit. Sul punto si vedano anche Trib. Palmi, 11 febbraio 2006, n. 86, in *Danno e resp.*, 2007, 319, con nota di D. Nicotra e B. Tassone, e Cass., 26 giugno 2007, n. 1475, in *Mass. Foro it.*, 1128, secondo cui il nesso causale può essere ritenuto sussistere non solo quando il danno possa ritenersi conseguenza inevitabile della condotta, ma anche quando ne sia conseguenza altamente probabile e verosimile.

⁵⁹ Cfr. la sentenza delle Sezioni Unite penali 11 settembre 2002, n. 30328 (c.d. "Franzese"), pubblicata in numerose riviste, fra cui in *Dir. pen. e proc.*, 2003, 50 ss.; in *Danno e resp.*, 2003, 195 ss; in *Cass. pen.*, 2002, 3643; in *Nuova giur. civ. comm.*, 2003, I, 246; ed in *Riv. dir. civ.*, 2003, II, 361. La stessa è stata commentata anche da insigni civilisti, fra cui v. M. Bona, *Il nesso di causa nella responsabilità civile del medico e del datore di lavoro, a confronto con il decalogo delle sezioni unite penali sulla causalità omissiva*, in *Riv. dir. civ.*, 2003, 362; S. Cacace, *L'omissione del medico ed il rispetto della presunzione d'innocenza, nell'accertamento del nesso causale*, in *Danno e resp.*, 2003, II, 201; M. Capecchi, *Le sezioni unite penali sul nesso di causalità omissiva. Quali riflessi per la responsabilità civile del medico?* in *Nuova giur. civ. comm.*, 2003, I, 246. Sul punto si vedano altresì L. Nocco, *Recenti evoluzioni sul nesso di causalità in responsabilità sanitaria*, in G. Comandé e G. Turchetti (a cura di), *La responsabilità sanitaria*, Padova, 2004, 51; M. Capecchi, *Nesso di causalità e perdita di chances*, cit., 145. Volendo esprimere sinteticamente il pensiero contenuto in questa pronuncia, si può affermare che il nesso causale non può ritenersi sussistente sulla base del solo coefficiente di probabilità statistica, ma deve essere verificato alla stregua di un giudizio di alta probabilità logica,

Sta di fatto che, nel caso di specie, il metodo del “più probabile che non”, nato per tutelare il paziente-consumatore (che, a differenza del sistema penale, può prescindere dal maggior grado di certezza rappresentato dall’“oltre il ragionevole dubbio”⁶⁰), non è stato ivi utilizzato (data la peculiarità della fattispecie) in chiave di *favor* per l’assuntore di farmaci.

Una soluzione, forse, di maggiore equilibrio si rinviene negli Usa, ove i *side effects* cagionati dal medicinale hanno dato vita a numerosissime *tort claims*.

A tal fine, sono state ivi adottate le seguenti plurime soluzioni:

1) si è discusso, anzitutto, se l’approvazione del farmaco da parte della FDA⁶¹ potesse o meno precludere l’azione risarcitoria promossa dal danneggiato (c.d. teoria della *preemption*⁶²). Tale tesi, è stata respinta dalle Corte di merito con riferimento al Vioxx⁶³ (sebbene accolta con riferimento ad

sicché è configurabile solo ove si accerti che, ipotizzandosi come avvenuta l’azione che sarebbe stata doverosa ed esclusa l’interferenza di decorsi causali alternativi, l’evento, con «elevato grado di credibilità razionale», non avrebbe avuto luogo ovvero avrebbe avuto luogo in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva. La dottrina ha escluso, peraltro, che tali canoni potessero essere trasposti *tout court* in ambito civilistico, governato da ben altri principi.

⁶⁰ La giurisprudenza civile ha dapprima accolto solo formalmente i principi espressi dalla sentenza “Franzese” per poi discostarsene fortemente. Dopo un primo ossequio formale con le sentenze 4 marzo 2004, n. 4400, in *Foro it.*, 2004, I, c. 1403, e 23 settembre 2004 n. 19133, in *Danno e resp.*, 2005, II, 212, a partire dalla sentenza 18 aprile 2005, n. 7997, in *Resp. civ. on line*, 2005, ha cominciato ad affermare che il nesso di causalità rilevante ai fini civili non richiede i medesimi presupposti affermati in sede penale. Qui si è, infatti, ritenuto che il rapporto causale possa ravvisarsi anche in presenza di un grado meno elevato di probabilità. Particolarmente significative in tal senso sono Cass., 19 maggio 2006 n. 11755, in *Danno e resp.*, 2006, 1238, con nota L. Nocco, *Causalità: dalla probabilità logica nuovamente alla probabilità statistica, la Cassazione civile fa retromarcia*, e, più di recente, Cass., 16 ottobre 2007, n. 21619, cit.

⁶¹ *Food and Drug Administration*.

⁶² Questo termine è utilizzato, in via generale, per indicare la prevalenza della legge federale sulle normative dei singoli stati, a norma dell’art. IV, sez. II, della *United States Constitution*; il principio ha, dunque, una larga portata e non riguarda il solo campo medico. Si tratta, infatti, di una sorta di gerarchia tra fonti (simile al brocardo secondo cui “*lex superior derogat legi inferiori*”) utilizzata, però, per risolvere questioni di diritto privato, come quella della responsabilità. I sostenitori della *preemption* traggono da ciò i presupposti per affermare che, se un prodotto farmaceutico ha ricevuto l’autorizzazione all’immissione in commercio da parte della FDA, le eventuali azioni di responsabilità (*state common law actions*) nei confronti del produttore dovrebbero essere impediti (*preempted*), in quanto confliggenti con le normative di origine federale e con quelle secondarie emanate dalle Agenzie governative. Sul punto mi permetto di rinviare a quanto già illustrato in A. Querci, *La responsabilità da farmaci nell’ordinamento statunitense: cronaca di una realtà che cambia*, in *Danno e resp.*, 2009, III, 1 ss.

⁶³ *Doherty v. Merck & Co., Inc.*, No. ATL-L-638-05-MT (N.J. Super. June 9, 2006), su cui si vedano C.M. Sharkey, *Federalism in action, FDA Regulatory Preemption in Pharmaceutical Cases in State versus Federal Courts*, *Brooklyn Journal of Law and Policy*, 2007, vol 15, No. 3, 1035 ss.; *Mc. Darby v. Merck 7 Co., Inc.*, Docket No., A-0076T1, A-0077-07T1, 29 May 2008, N.J Super LEXIS 116. In quest’ultimo caso si è affermato che il riconoscimento dei danni compensatori, secondo quanto previsto dal PLA (*New Jersey Product Liability Act*), non è *preempted* (impedita) dal FDCA, mentre la *preemption* opera con riferimento ai danni puntitivi. *Arnold v. Merck & Co.*, No 5-2627; *Gomez v. Merck & Co., Inc.*, No. 05-1163, 501 F. Supp. 2d 776; 3 July 2007 U.S. Dist. LEXIS 48367. Per ulteriore casistica relativa al farmaco Vioxx cfr. *Kennedy v. Merck & Co.* (2003) 2003, Ohio 3774; *Ernst v. Merck & Co.*, No. 199961-Bh02 (Jud. Dist. Ct. Brazoria County, Tex., Aug. 19, 2055), sentenza storica per quanto attiene l’ammontare della condanna, poiché la casa farmaceutica è stata condannata a pagare la somma di 235 milioni di dollari alla vedova di un uomo deceduto per arresto cardiaco dopo l’assunzione del farmaco; *Humeston v. Merck & Co.*, No. ATL-L-2272-03-MT (Super Ct., Atlantic County, N.J. Nov. 3, 2005); *Mc Darby v. Merck & Co.*, No ATL-L-3553-05 (Super. Ct. Atlantic County, N.J., Apr. 11, 2006); *Graza v. Merck & Co.*, No. DC-03-841 (Jud. Dist. Ct., Starr County, Tex., Apr. 21, 2006); *Dedrick v. Merck & Co.*, No. 2. 05CV2524 (U.S. Dist. Ct., E.D. La, Dec. 13, 2006), riportati in R.M. Patterson e P.C. Holey, *Drugs in Litigation, Damage Awards Involving Prescription and Nonprescription Drugs*, Newark, San Francisco, 2007, R-20 ss. (che evidenziano come nel 2006 vi fossero 2.600 azioni pendenti con riferimento a tale medicinale); F.C. Woodside, *Illustrative Awards and Settlements*, in F.C. Woodside, *Drug Product Liability*, Newark-San Francisco, IV, cap. 40 ss.

altri farmaci⁶⁴): l'orientamento contrario alla *preemption* ha, infine, trovato accoglimento da parte della Corte Suprema⁶⁵.

In tale storica pronuncia, la Corte Suprema ha altresì affermato che il produttore è autorizzato ad inserire ulteriori avvertenze nel *label* (foglietto illustrativo) del farmaco, o a rafforzare gli *warnings* (avvertimenti) già presenti, senza bisogno di un'autorizzazione espressa, all'uopo, da parte della FDA.

2) Nel caso *Vioxx* si è, inoltre, negata l'esperibilità di una *class action* (promossa con circa ventisettemila istanze risarcitorie), data la necessità di verificare, caso per caso, la relazione eziologica fra l'assunzione del farmaco ed il verificarsi dell'evento dannoso.

3) E' stata, invece, ritenuta possibile la riunione di più di quarantamila azioni, tramite il *Panel of Multidistrict Litigation (MDL)*, dinnanzi alla *U.S. Court for Eastern District of Louisiana*, procedimento che si è concluso con una scrittura transattiva (*settlement agreement*) tra la casa farmaceutica Merck ed il *Negotiating Plaintiffs Counsel*, organismo rappresentativo delle parti attrici⁶⁶, con cui il produttore ha messo a disposizione un fondo di ben \$ 4.850.000.000.

Tuttavia, l'accertamento del nesso causale non è in questi casi valutato col rigore della *proximate cause*⁶⁷, bensì tramite la valutazione di una sorta di questionario (detto *calculator*), relativo al tipo di evento dannoso lamentato; all'età del danneggiato; alle pregresse condizioni soggettive del paziente; alla durata del periodo ed al numero dei giorni della settimana in cui il

⁶⁴In *Colacicco v. Apotex*, ad esempio, si è ritenuto che l'approvazione delle avvertenze (*warning*) da parte della FDA impedisse di intentare una causa nei confronti del produttore per ottenere il risarcimento dei danni (432 F. Supp. 2d 514, Civ. Action No 05-5500 E.D. Penn. May 25, 2006). Tale decisione ha trovato ulteriori conferme in giurisprudenza: *Colacicco v. Apotex, Inc.*, F. 3d, 2008 WL 927848 (3d Cir. April 8, 2008). Accolgono la tesi della *preemption* anche *Ackermann v. Wyeth Pharmaceuticals*, 2006 WL 2591078 (Mag. E.D. Tex. Sept. 6, 2006); *Price v. Cook*, 2007 WL 2154766 (W. Va Cir. July 9, 2007); *Tucker v. Smithkline Beecham Corp.*, 2007 WL 2726259 (S.D. Ind. Sept. 19, 2007); *Dobbs v. Wyeth Pharmaceuticals*, 530 F. Supp. 2d 1275 (W.D. Okla. 2008); *O'Neil v. Smithkline Beecham Corp.*, 2008 WL 275782 (E.D. Cal Jan 30, 2008); *Miller v. Smithkline Beecham Corp.*, 2008 WL 510449 (N.D. Okla. Feb. 15, 2008); *White v. Smithkline Beecham Corp.*, F. Supp. 2d, 2008 WL 612354 (W.D. Mich. March 6, 2008), anch'esse attinenti a casi di suicidio; *Abramowitz v. Cephalon, Inc.*, 2006 WL 560636 (N.J. Super. March 3, 2006), relativa ad un caso di caduta di denti a seguito dell'assunzione di un medicinale; *Gourdine v. Crews*, 2006, WL 5277412 (Md. Cir. June 28, 2006), concernente un'ipotesi di ipoglicemia connessa all'uso di insulina; *Bextra & Celebrex Marketing Sales Practices & Products Liability Litigation*, 2006 WL 2374742 (N.D. Cal. Aug. 16, 2006), su un caso di rischio cardiovascolare non adeguatamente segnalato; *Conte v. Wheyth. Inc.*, 2006 WL 2692469 (Cal. Super. Sept. 14, 2006) e 2006 WL 3939262 (Cal. Super. Sept. 14, 2006), in un'ipotesi di reflusso gastroesofageo; *Brockert v. Wyeth Pharmaceuticals*, 2007 WL 2077554 (Tex. Dist. Jan. 31, 2007), relativa ad un caso di attacco di cuore causato dall'uso del Prempro; *Sykes v. Glaxo-Smithkline*, 484 F. Supp. 2d 289 (E.D. Pa 2007), concernente un'ipotesi di danni neurologici conseguenti all'assunzione del Thinerosal; *Pennsylvania Employees Benefit Trust Fund v. Zeneca, Inc.*, 499 F. 3d 239 (3d Cir. 2007), in un'ipotesi di false avvertenze nell'etichettatura; *Sykes v. Bayer Pharmaceutical Corp.* Action No. 3.07-CV-660 (E.D. Va. Feb. 12, 2008), concernente un caso di insufficiente informazione relativa a gammaglobuline; *Longs v. Wyeth*, F. Supp. 2d, 2008 WL 542387 (N.D. Ohio Feb. 28, 2008), in un caso di ipertensione polmonare.

⁶⁵ *Wyeth v. Levine*, 4 marzo 2009, in in <http://www.supremecourts.gov/opinions/08pdf/06-1245.pdf>. Per un commento, si veda C.M. Sharkey, *Products Liability Preemption: An Institutional Approach*, *George Washington Law Review*, vol. 76, 2008, 450, No. 449. G. Guerra, *Regole e responsabilità in nanomedicina*, cit., 258.

⁶⁶ La casa farmaceutica aveva posto come condizione di operatività dell'accordo che ad esso aderisse l'85% degli attori. Tale condizione venne ampiamente realizzata, ottenendo l'adesione di circa il 93% delle azioni intraprese.

⁶⁷ Corrispondente, sostanzialmente, alla nostra "*condicio sine qua non*".

farmaco è stato assunto⁶⁸; alla quantità di principio attivo; alle informazioni contenute nel foglio illustrativo. In base a queste informazioni, viene assegnato al danneggiato un punteggio (*Total Award Estimate*) che determina l'*an* ed il *quantum* del risarcimento⁶⁹.

Una soluzione non distante, in Italia, è stata prospettata dapprima dalla dottrina e poi dalla Suprema Corte: secondo tale orientamento l'incertezza causale non determina l'esclusione della responsabilità (secondo la logica dell'alternativa fra «il tutto e il niente»), bensì incida sul *quantum debeatur*, che dovrà essere «proporzionato al verosimile apporto causale del danneggiante»⁷⁰.

Al di là ed al di qua dell'Oceano i problemi da affrontare sono, dunque, simili:

- la volontà di raggiungere soluzioni transattive non comporta (almeno in linea di seconda battuta) la rinuncia all'accertamento delle peculiarità dei singoli casi concreti;
- in tal caso, si opera in situazioni di incertezza scientifica, ove non si può raggiungere la certezza assoluta della derivazione causale, ma ci si deve accontentare di meri criteri di “probabilità”⁷¹, non basati soltanto sulla prova statistica;
- infine, emerge l'esigenza di tutelare il danneggiato che, spesso, non ha a disposizione adeguati mezzi di prova. Ciò è tanto più evidente nelle azioni promosse nei confronti di un soggetto forte e *dominus* delle informazioni necessarie, come nell'ambito della responsabilità medica⁷² e da prodotto.

⁶⁸ Il foglio di calcolo che raccoglie i dati forniti dal danneggiato in ordine al numero di pillole assunte, nel periodo precedente all'evento, ha assunto la denominazione di *Vioxx Pill Count Calculator*.

⁶⁹ *Amplius*, P. Laghezza *op. loc. cit.*

⁷⁰ In questo senso M. Capecchi, *Il nesso di causalità: da elemento della fattispecie “fatto illecito” a criterio di limitazione del risarcimento del danno*, Padova, 2005, 89 ss.; Id., *Nesso di causalità e perdita di chances*, cit., 160; R. Puccella, *La causalità “incerta”*, Torino, 2007. Tale orientamento è stato accolto, di recente, dalla giurisprudenza di legittimità: Cfr. Cass., 16 gennaio 2009, n. 975, in *Mass. Giur. it.*, 2009 ed in *Ced Cass.*, 2009, relativa ad un caso in cui non era certo che la morte del paziente, conseguente ad un'emorragia, fosse stata causata dall'errato inserimento di un bay pass, ovvero a fattori naturali. La Suprema Corte ha, in proposito, rilevato che «deve ritenersi che, allorché vi sia stato un inadempimento colposo e non si può concludere con certezza che esso sia la causa dell'evento dannoso e neppure lo si può escludere, anziché accollare l'intero peso del danno all'uno od all'altro soggetto, è possibile lasciare a carico del danneggiato il peso del danno alla cui produzione ha concorso a determinare il suo stato, ed imputare all'altro il peso del danno la cui produzione può aver trovato causa nella condotta negligente sua». Ancora più chiaramente si legge che «qualora l'evento sia prodotto per un concorso di caso fortuito e causa umana, sarà compito del giudice di merito procedere alla specifica identificazione della parte di danno rapportabile all'uno o all'altra, eventualmente con criterio equitativo. In particolare, qualora la produzione dell'evento dannoso risalga, come a sua causa, alla concomitanza di un'azione dell'uomo e di fattori naturali, non si può accogliere la soluzione dell'irrelevanza di tali fattori». Viene così smentita Cass., 9 aprile 2003, n. 5539, in *Resp. civ. e prev.*, 2003, 1074, secondo cui, al contrario, «non può operarsi una riduzione proporzionale in ragione della gravità delle colpe, in quanto una comparazione del grado di incidenza eziologica di più cause concorrenti può instaurarsi soltanto fra una pluralità di comportamenti umani colpevoli, ma non fra una causa umana imputabile ed una concausa naturale non imputabile»; dacché la responsabilità si sarebbe potuta ravvisare solo se, senza l'apporto dell'uomo, l'evento dannoso non si sarebbe verificato; mentre, se le condizioni ambientali fossero state di per sé sufficienti a determinare il danno, nessuna responsabilità avrebbe potuto essere affermata.

⁷¹ Cass., 16 ottobre 2007, n. 21619, in *Danno e resp.*, 2008, I, 43, ha affermato che causalità ordinaria e perdita di chances si collocano su di una scala discendente, la prima essendo valutabile secondo il parametro del “più probabile che non”, la seconda assestandosi alla soglia della “mera possibilità” del risultato terapeutico.

⁷² S. Guizzi, *I danni da “contagio” da sangue infetto (e da impiego di “emoderivati”)*, e quelli da “fumo attivo”: due ipotesi a confronto, in G. Vettori (a cura di), *Il danno risarcibile*, Padova, II, 1275 ss.

Tali considerazioni trovano le proprie origini nella dottrina americana in tema di “*evidential damage*” o “*evidentiary loss*”⁷³, la quale sottolinea come lo spostamento almeno parziale dell’onere probatorio sia giustificato da ragioni di efficienza, che incentivano un comportamento corretto, sul piano sostanziale, prima ancora che processuale, al fine di riequilibrare la situazione di “asimmetria informativa” e di “dipendenza probatoria”.

In modo non dissimile, nell’ordinamento italiano, le Sezioni Unite⁷⁴ affermano oggi che il paziente non sia tenuto a documentare, tra i fatti costitutivi, che prima della trasfusione non era stato altrimenti contagiato dal virus, dovendo solo provare⁷⁵ il contratto, o il contatto sociale, con la struttura ed il medico, ed il danno assunto ed allegare l’inadempimento, consistente nella trasfusione con sangue infetto⁷⁶. Esse ritengono, infatti, che si debba ulteriormente richiedere al paziente «non un qualsiasi inadempimento della struttura», bensì un «inadempimento, per così dire, qualificato e cioè astrattamente sufficiente alla produzione del danno».

Graverà, invece, sull’ente o sul sanitario la prova dell’inesistenza dell’inadempimento, ovvero che quest’ultimo non era eziologicamente rilevante nell’azione risarcitoria proposta, per una qualunque ragione, fra cui quella dell’afezione patologica già in atto al momento del ricovero⁷⁷.

Il rischio della causa ignota è posto, dunque, a carico della struttura⁷⁸; cosa che parte della

⁷³ Letteralmente danno evidenziale o danno da perdita di prove. E’ ovvio che qui il termine “danno” è atecnico e si riferisce ad un metodo di imputazione di responsabilità e non ai pregiudizi risarcibili (senza voler aggiungere una nuova voce di danno a quelle già presenti in giurisprudenza). La nozione è elaborata da A. PORAT e A. STEIN, *Liability for Uncertainty: Making Evidential Damage Actionable*, in A. Porat e A. Stein, *Tort Liability Under Uncertainty*, Oxford-New York, 2001, 160 ss. Tale dottrina è ricordata da U. IZZO, *La precauzione nella responsabilità civile*, cit., 148 ss. e ID., *Il danno da contagio post-trasfusionale come “danno evidenziale”?* cit., 243 ss. Per approfondimenti, F.C. WOODSIDE e G.M. SEALINGER, *Manufacturer’s Liability*, cit., 207 ss. Per un caso recente in cui tale principio è stato applicato negli USA, *Medtronic, Inc.*, No. 3: 04CV0097, 2005 U.S. Dist. LEXIS 38405 at *43-*47 (W.D.Va.Dec. 27, 2005). Se, peraltro, l’attore è in parte responsabile della perdita di prove e ciò rende difficile al convenuto difendersi, la domanda può essere rigettata: *Bowman v. American Medical sys.*, No. 96-7871, 1998 U.S. Dist. LEXIS 16082 (E.D.Pa Oct, 1998).

⁷⁴ Cass. sez. un., nn. 576, 581, 582, 584/2008, citt.

⁷⁵ Sono così portati alle estreme conseguenze il principi già affermati in Cass. sez. un., 30 ottobre 2001, n. 13533, in *Corriere giur.*, 2001, XII, 1565, con nota di V. Mariconda, *Inadempimento e onere della prova: le sezioni Unite compongono un contrasto e ne aprono un altro*; in *Contratti*, 2002, II, 113, con nota di U. Carnevali, *Inadempimento ed onere della prova*; in *Danno e resp.*, 2002, III, 318, con nota di A. Batà e A. Spirito, *Inadempimento delle obbligazioni*. Sul punto si veda, inoltre, la nota critica di G. Visintini, *La Suprema Corte interviene a dirimere un contrasto tra massime, (in materia di onere probatorio a carico del creditore vittima dell’inadempimento)*, in *Contratto e impresa*, 2002, 903 ss. e la puntuale analisi di L. Cabella Pisu, *Inadempimento e mora del debitore*, in *Manuale di diritto civile e commerciale*, diretto da C. Angelici, N. Lipari e P. Rescigno, Milano, 2009, 414.

⁷⁶ Le origini di questa teoria si rinvergono già in R. De Matteis, *Responsabilità e servizi sanitari*, cit., 300 ss., secondo la quale il paziente deve provare il titolo od il contatto con la struttura, oltre al danno, mentre spetta alla struttura ed al medico dimostrare che la prestazione è stata eseguita nei canoni di diligenza e che il danno è derivato da eventi impreveduti od imprevedibili, tali da interrompere il nesso causale fra attività di cura e contrazione dell’infezione. Ne consegue che non sarà sufficiente dimostrare la diligenza medica nell’osservanza delle misure precauzionali prescritte.

⁷⁷ M. Capocchi, *Nesso di causalità e perdita di chance*, cit., 149, evidenzia come tale tesi, pur senza realizzare un’inversione dell’onere della prova dal punto di vista teorico, raggiunga dal punto di vista pratico effetti equivalenti.

⁷⁸ Successivamente, la giurisprudenza di legittimità è tornata ad affermare che gravi sul paziente la dimostrazione del nesso causale tra l’azione e l’omissione del medico e l’evento dannoso. Così, Cass., 11 maggio 2009, n. 10743, in *Nuova giur. civ. comm.*, 2009, XII, 1 ss., con nota di A. Querci, *Un ulteriore passo in avanti verso l’autonomizzazione della responsabilità della struttura sanitaria (pubblica)*, concernente la responsabilità di un ente ospedaliero, per non

dottrina ha rilevato in chiave critica, osservando che così facendo si rischia di trasformare la responsabilità del medico in una responsabilità oggettiva, se non addirittura in una garanzia⁷⁹.

4. Conclusioni: come la giurisprudenza italiana in tema di farmaci si possa conciliare con i nuovi “medicinali per terapie avanzate”.

Alla luce di tutto ciò, occorre a questo punto chiedersi se il tradizionale orientamento applicato dalla giurisprudenza italiana in tema di farmaci sia sufficiente ad offrire tutela all’assunzione di nuovi farmaci, con particolare riferimento agli ATMPs.

La ricerca di nuove soluzioni dimostra la consapevolezza dei rischi imprevedibili connessi all’alto grado di scientificità di un prodotto del tutto inedito, in quanto tali tecnologie non erano ancora conosciute quando è stata introdotta nell’ordinamento l’ipotesi di esonero di responsabilità per rischio di sviluppo⁸⁰.

Non sono del resto mancate, in alcuni autori⁸¹, critiche al modello della *development risk defence*, evidenziando come, proprio i settori in cui la pericolosità è insita nei prodotti, specie quelli altamente sofisticati, avrebbero richiesto criteri più rigorosi, anziché una possibile esimente da responsabilità.

Nel caso delle nuove tecnologie mediche la contraddizione sarebbe più forte che mai, poiché esse appartengono ad ambiti soggetti a continue scoperte, intensificando il contrasto con la necessità di standard elevati di sicurezza dei prodotti mirati al miglioramento della salute del paziente.

Per questo, la Comunicazione della Commissione europea⁸² propone di adottare un “approccio proattivo”⁸³, non ulteriormente definito. Ciò lascia intuire che la Comunità abbia intenzione di gestire i rischi connessi alle nuove tecnologie attraverso un modello di gestione del rischio, che

aver trasferito tempestivamente la paziente (nella specie una donna con gravidanza ad alto rischio) in una struttura maggiormente attrezzata. Conforme, Cass., 16 gennaio 2009, n. 975, cit., su cui vedi *supra* nota. 64.

⁷⁹ Così A. Nicolussi, *Sezioni sempre più unite contro la distinzione fra obbligazioni di risultato e obbligazioni di mezzi. La responsabilità del medico*, in *Danno e resp.*, 2008, VIII-IX, 871 ss. Un cenno critico si ritrova anche in F. Piriano, *Obbligazioni “di risultato” e obbligazioni “di mezzi”, ovvero dell’inadempimento incontrovertibile e dell’inadempimento controvertibile*, in *Europa. Dir. priv.*, 2008, 94 ss., spec. 151.

⁸⁰ Si veda il settimo “Considerando” della dir. 85/374. In Italia, la clausola è oggi prevista dall’art. 118 lett. e) del Cod. consumo (già art. 6 lett. e) del d.p.r. 24 maggio 1988, n. 224).

⁸¹ Si veda l’analisi critica svolta da C. Castronovo, voce *Danno da prodotti*, (*diritto italiano e straniero*), in *Enc. giur.*, X, Agg., Roma, 1995, 12; D. Cerini, *Responsabilità del produttore e rischio da sviluppo oltre la lettera della direttiva 85/374/CEE*, in *Dir. e econ. assicuraz.*, 1996, 29; V. Autofermo, *Il rischio da sviluppo nella responsabilità del produttore*, in *Riv. giur. sarda*, 2000, 523; U. Izzo, *La precauzione nella responsabilità civile*, cit., 380 ss.; e E. Visentini, *L’esimente del rischio da sviluppo come criterio della responsabilità del produttore (l’esperienza italiana e tedesca e la direttiva comunitaria)*, in *Resp. civ.*, 2004, 1267. D. Di Benedetto, *Biotecnologie, principio di precauzione e responsabilità civile*, in *Rass. dir. civ.*, 2007, III, 609, evidenzia come l’esimente del rischio da sviluppo non possa operare nel campo degli OGM ove, anche se non si possiedono tutti gli elementi idonei per individuare l’attualità dei rischi, persiste tuttavia la piena consapevolezza della possibilità del loro verificarsi.

⁸² COM (2004), del 12 maggio 2004, cit.

⁸³ Il modello di *product liability* statunitense, contenuto nel *Third Restatement*, viene definito “proattivo”.

operi in positivo⁸⁴. In tal modo, il produttore sarà obbligato ad un costante controllo sulla nuova strumentazione, durante tutta l'operatività di essa, onde poter affrontare, nel minor tempo possibile, i pericoli che potrebbero manifestarsi solo in seguito alla sua immissione in commercio⁸⁵. A tale scopo, potrebbe rivelarsi utile l'impiego di sistemi di tracciabilità industriale, grazie ai quali identificare ogni singolo componente presente nelle applicazioni mediche, con la possibilità di venire a conoscenza delle informazioni relative alla sua provenienza e lavorazione.

In conclusione, si deve rilevare come, se da un lato i finanziamenti già stanziati e quelli programmati, anche al di là dell'Oceano, siano indice delle speranze nei confronti delle biotecnologie, specie nel settore medico, dalle prime normative emerge, invece, la consapevolezza dei connessi rischi per la salute, laddove non intervenga un'adeguata regolamentazione.

Tale rischio va preso in considerazione, sia nella fase *ex ante* dell'immissione in commercio della nuova tecnologia biomedica, al fine di apprestare un sistema di controlli di sicurezza; sia in quella *ex post*, onde dotare gli eventuali soggetti danneggiati di un'adeguata tutela, attraverso l'allocatione della responsabilità tra i soggetti che operano nella produzione, utilizzazione od impianto della strumentazione sui pazienti.

Come già rilevato, nella prima fase, i principali problemi sono causati dalla natura combinata del prodotto e dal suo discusso inquadramento nell'ambito delle categorie predisposte dalla normativa comunitaria. Trattandosi spesso di prodotti "*borderline*" è, infatti, difficile classificarli come farmaci ovvero come dispositivi medici ed individuare la regolamentazione di sicurezza cui sottoporli.

Occorre, in proposito, apprestare un'adeguata valutazione della strumentazione biomedica, allo scopo di permettere la commercializzazione delle sole applicazioni sicure e compatibili con la tutela della salute.

Bisogna, del resto, prendere atto che gli addebiti di responsabilità non possano prescindere dalle tipologie di rischi tecnologici che potrebbero concretizzarsi. Del resto, a fronte della mancanza di certezze scientifiche, l'azione normativa comunitaria si presenta prudente nel prospettare specifiche condizioni di commerciabilità dei nuovi prodotti, oltreché impossibilitata ad introdurre precisi

⁸⁴ G. Guerra, *Nanomedicina e diritto: un primo approccio*, in *Danno e resp.*, 2006, 1028. G. Turchetti e B. Labella, *La gestione del rischio*, in G. Comandè e G. Turchetti (a cura di), *La responsabilità sanitaria. Valutazione del rischio e assicurazione*, Padova, 2004, 223, contrappongono il modello proattivo di *risk management*, volto ad individuare i rischi anche solo potenziali, a quello *reactive*, che serve ad affrontare solo i rischi già conosciuti da parte dell'azienda sanitaria.

⁸⁵ Sulla necessità di imporre al produttore un continuo monitoraggio, onde valutare la sicurezza del prodotto, v. F. CAFAGGI, *La nozione di difetto ed il ruolo dell'informazione. Per l'adozione di un modello dinamico-relazionale di difetto in una prospettiva di riforma*, in *Riv. crit. dir. priv.*, 1995, 447, specie 468.

strumenti di gestione del rischio, proponendosi piuttosto, in questa prima fase, di favorire il dialogo intenso e costruttivo fra i diversi attori sociali⁸⁶.

Solo così si potrà giungere ad una regolamentazione in grado di soddisfare esigenze fra loro parzialmente contraddittorie: da un lato, la necessità di flessibilità, onde non ostacolare la ricerca ed adattarsi ad una realtà *in itinere*; dall'altro, il compito di proteggere i diritti fondamentali delle persone coinvolte.

⁸⁶ Cfr, G. Guerra, *Nanomedicina e diritto: un primo approccio*, cit., 1035.