

Riforma farmaceutica e ambiente: nuove frontiere di sostenibilità e regolamentazione europea*

Carmela Leone**

SOMMARIO: 1. Considerazioni preliminari. – 2. L'impatto ambientale dell'industria farmaceutica. – 3. Il ruolo del settore sanitario nella transizione ecologica: obiettivi di sostenibilità e sfide normative. – 4. Il cuore pulsante della riforma della legislazione farmaceutica: l'*Environmental Risk Assessment*. – 5. Spunti costruttivi.

ABSTRACT:

La riforma della legislazione farmaceutica dell'Unione Europea, attualmente all'esame dei co-legislatori, segna un'evoluzione significativa nella regolazione dei prodotti farmaceutici, ponendo al centro la sostenibilità ambientale. L'intervento normativo rafforza l'*Environmental Risk Assessment* (ERA) rendendolo obbligatorio anche per i medicinali già in commercio, prevede meccanismi di aggiornamento continuo e impone obblighi di trasparenza e tracciabilità ambientale. L'analisi giuridica evidenzia come l'approccio proposto si ispiri a principi di diritto ambientale evoluto, promuovendo una responsabilità estesa del produttore e introducendo elementi di condizionalità ambientale nella fase autorizzativa. Particolare attenzione è rivolta al rischio da antibiotici, in connessione con il fenomeno della resistenza antimicrobica, e alla necessità di sinergia tra istituzioni, settore industriale e società civile.

The reform of the European Union's pharmaceutical legislation, currently under consideration by the co-legislators, marks a significant evolution in the regulation of pharmaceutical products, placing environmental sustainability at the center. The regulatory intervention strengthens the Environmental Risk Assessment (ERA) by making it mandatory also for medicines already on the market, provides for continuous updating mechanisms and imposes obligations of transparency and environmental traceability. The legal analysis highlights how the proposed approach is inspired by principles of evolved environmental law, promoting extended producer responsibility and introducing elements of environmental conditionality in the authorization phase. Particular attention is

* Contributo sottoposto a revisione tra pari in doppio cieco.

** Professoressa associata di Diritto amministrativo nell'Università dell'Insubria, carmela.leone@uninsubria.it.

paid to the risk of antibiotics, in connection with the phenomenon of antimicrobial resistance, and to the need for synergy between institutions, industry and civil society.

1. Considerazioni preliminari

Mi propongo in questo scritto di svolgere alcune considerazioni sulla recente proposta di modifica della legislazione farmaceutica nel diritto europeo¹. Le innovazioni stimolano, infatti, lo studioso a prendere in considerazione talune disposizioni contenute nella proposta di Direttiva recante un Codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano (COM(2023)192), nonché la proposta di Regolamento che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali (COM(2023)193). La Commissione ha deciso, come si legge nella relazione illustrativa delle proposte, di “*semplificare e razionalizzare le procedure e creare un quadro agile e adeguato alle esigenze future*”², intervenendo così su un impianto normativo originario che risale ormai a circa vent'anni fa³.

¹ *Proposal for a directive of the European Parliament and of the Council on a Union Code relating to medicinal products for human use and repealing Directives 2001/83/EC and 2009/35/EC, COM(2023)192 final, 26 April 2023, Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006, (COM(2023)0193 – C9-0144/2023 – 2023/0131(COD)), in Eur-Lex. Sulla riforma in generale Cfr. D. SERVETTI, *Primi rilievi sull'approvazione del Pharmaceutical Package da parte del Parlamento europeo (con particolare riferimento alla promozione dei farmaci innovativi)*, in *Corti supreme e salute*, 2024, 2, pp. 794-800. Il lavoro si concentra sull'analisi dell'approvazione del *Pharmaceutical Package* da parte del Parlamento europeo e sugli emendamenti introdotti per favorire l'innovazione nel settore farmaceutico. La riforma ha ridotto il periodo ordinario di protezione normativa dei dati da 8 a 7,5 anni, introducendo un limite al cumulo delle estensioni premiali a 8,5 anni. Viene inoltre eliminata la cosiddetta *launch condition*, sostituita da un meccanismo che impone ai produttori l'obbligo di avviare la negoziazione dei prezzi in tutti gli Stati membri che lo richiedano. Altri incentivi includono estensioni premiali per i farmaci destinati a soddisfare esigenze mediche insoddisfatte e per quelli sviluppati in collaborazione con enti pubblici. Il Parlamento ha rafforzato le disposizioni sul rischio ambientale e la definizione del valore terapeutico aggiunto, promuovendo comparatori di qualità per la valutazione dei farmaci. Cfr. Anche S. BRUSAFERRO, *Riflessioni sulla proposta dell'Unione europea di riforma della legislazione sui medicinali per uso umano nella prospettiva della qualità e sicurezza delle cure*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 794-800; L. COLETTI, *Farmaci “orfani” e malattie “rare”*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 798-802; S. GALLINA, *L'Unione europea e la sfida delle malattie rare*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 800-804; N. MAGRINI, *La EU Pharma Strategy dopo la prima lettura del Parlamento europeo: occorre maggiore convergenza tra salute pubblica, studi clinici comparativi e scelte informate delle agenzie di HTA*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 804-808; E. PICCININI, *Innovazione e competitività nel settore farmaceutico europeo: una prospettiva chiave*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 808-812; D. TARUSCIO, *Malattie rare e farmaci orfani*, in *Corti supreme e salute*, 2024, pp. 812-816; M.R. RUSSO VALENTINI, *Esame ed osservazioni sulla Proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sul Codice relativo ai medicinali per uso umano del 26 aprile 2023*, in *Corti Supreme e Salute*, 2023, n. 2, p. 555.*

² Si può leggere la Relazione sul sito <https://op.europa.eu/it>.

³ La legislazione farmaceutica dell'UE attualmente in vigore comprende: la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ed il Regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali. Tale normativa reca disposizioni relative alle prescrizioni per la fase autorizzativa e post autorizzativa per

Del resto, il diritto europeo non poteva ignorare l'inadeguatezza della legislazione farmaceutica ad affrontare le carenze di medicinali e intervenire, di conseguenza, per garantire una fornitura stabile (soprattutto per farmaci essenziali come antibiotici e antidolorifici)⁴, prendendo altresì in considerazione l'esistenza di bisogni medici non sufficientemente soddisfatti a causa di fallimenti del mercato⁵. Si pensi, a titolo esemplificativo, al trattamento delle malattie rare, che si caratterizzano per una scarsa diffusione nella popolazione, nonché allo sviluppo di nuovi antibiotici efficaci rispetto ai ceppi batterici resistenti agli attuali prodotti farmaceutici, il cui uso prudente, necessario al fine di limitare l'insorge-

i medicinali, ai regimi di sostegno prima dell'autorizzazione, agli incentivi normativi in termini di protezione dei dati e del mercato, alla fabbricazione e fornitura e disciplina l'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency* - EMA). La legislazione farmaceutica generale è integrata da una legislazione specifica in materia di: medicinali per le malattie rare (regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani); medicinali per uso pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006); medicinali per terapie avanzate (regolamento (CE) n. 1394/2007). Si segnala inoltre il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.

⁴ A questo proposito, la Commissione puntualizza che *"the revision should promote affordability of medicines for health systems across the EU. Affordability however should not be promoted at the expense of innovation, which also benefits patients. Thus, the underlying ambition is to create a balance where innovation is rewarded and faster market entry of generic and biosimilar medicines is facilitated, as a means to improve competition across the EU and drive down pharmaceutical costs for health systems"*, in *Commission Staff Working Document – Impact assessment Report*, p. 29.

⁵ La proposta avanzata dalla Commissione intende affrontare tali criticità secondo una prospettiva integrata, che consenta di garantire l'accesso ai farmaci nell'intero spazio europeo contemperando le differenti, e talvolta contrastanti, esigenze di tutela. Tale innovazione risulta innanzitutto attuata con riferimento al regime generale degli incentivi, il quale, seppur con alcune eccezioni, stabilisce le forme di protezione applicabili alle diverse tipologie di medicinali. Ora, nel ventaglio di queste particolari tutele viene innanzitutto in rilievo la c.d. protezione normativa dei dati, che riconosce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco innovativo il diritto esclusivo di utilizzare, per un periodo determinato, i dati relativi alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del farmaco autorizzato. Ebbene, la proposta di riforma presentata dalla Commissione incide proprio sulla descritta forma di protezione, rimodulandone, in ottica premiale, l'estensione temporale. La medesima *ratio* normativa innerva poi il regime premiale applicabile ai c.d. farmaci orfani (medicinali concepiti al fine di prevenire, diagnosticare e trattare malattie rare). A questo riguardo, l'esperienza maturata anche a seguito dell'adozione della legislazione attualmente in vigore ha dimostrato che l'incentivo più efficace per indurre le aziende farmaceutiche a sviluppare e commercializzare prodotti per la cura di malattie scarsamente diffuse si sostanzia non tanto nel riconoscimento della protezione normativa dei dati clinici e preclinici (comunque assicurata anche con riferimento a questa tipologia di prodotti farmaceutici), quanto piuttosto nel rafforzamento degli strumenti che garantiscano un'esclusiva di mercato, la quale consente assai efficacemente di recuperare almeno parte degli investimenti effettuati nella fase di ricerca e sviluppo. In argomento da ultimo Cfr. L. DURST, *La revisione della legislazione europea sui farmaci orfani e il diritto alla salute dei pazienti affetti da malattie rare: prime osservazioni*, in *Corti supreme e salute*, 2024, 2, pp. 800-806. Sottolinea l'Autrice che la revisione della legislazione europea sui farmaci orfani si concentra sulle riforme strutturali della normativa dell'UE per migliorare l'accesso ai farmaci orfani e la loro sostenibilità. Il processo di revisione, guidato dalla "Strategia farmaceutica europea 2020", mira a unificare le normative in un quadro normativo unico, abrogando il Regolamento 141/2000 e integrandolo nel nuovo regolamento generale. Gli obiettivi principali includono l'accesso equo e tempestivo ai medicinali, la sicurezza dell'approvvigionamento e la promozione dell'innovazione. Per i farmaci orfani, si intende ridurre la frammentazione normativa tra gli Stati membri e accelerare l'immissione in commercio di farmaci generici e biosimilari per migliorare la sostenibilità finanziaria. La riforma introduce nuovi criteri per la qualifica di farmaco orfano, eliminando il requisito della redditività del capitale investito e rafforzando i meccanismi di protezione normativa e di mercato. Si prevedono incentivi modulati per favorire la ricerca e la produzione dei farmaci orfani, come la durata variabile dell'esclusiva di mercato, che può essere estesa fino a 11 anni per farmaci destinati a esigenze mediche elevate. Infine, la revisione prevede una governance semplificata dell'EMA, con un coinvolgimento maggiore di rappresentanti dei pazienti, e l'istituzione di un quadro UE per le malattie rare, volto a sostenere strategie nazionali e a migliorare l'accesso ai trattamenti.

re di ulteriori fenomeni di resistenza antimicrobica, ne limita fortemente le possibilità di commercializzazione.

Neppure poteva ignorare le conseguenze della tossicità da farmaci presenti nell'ambiente per l'uomo, gli effetti potenziali sulla fauna selvatica sono stati, infatti, ampiamente dimostrati. Un esempio è la drastica riduzione del numero di avvoltoi nel subcontinente indiano dovuto alla loro esposizione indiretta a diclofenac: uno studio pakistano ha rivelato che l'esposizione al diclofenac attraverso carcasse di bestiame provoca gravi danni renali negli avvoltoi, determinando un declino demografico così drastico da minacciare la loro sopravvivenza come specie. Inoltre, studi ambientali hanno evidenziato che tracce di etinilestradiolo, un ormone presente nelle pillole contraccettive, provocano alterazioni endocrine nei pesci, incluse anomalie dello sviluppo sessuale e potenziale sterilità delle rane⁶.

La proposta presentata dalla Commissione è al vaglio dei co-legislatori, chiamati ad approvare congiuntamente la riforma in parola e non si può dunque escludere che, durante l'*iter* legislativo, vengano apportate rilevanti modifiche all'impianto normativo⁷. La revisione dovrebbe garantire una maggiore trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali (contribuendo in tal modo a mantenere o migliorare l'accesso a medicinali a prezzi accessibili), ridurre gli oneri normativi, definire un quadro normativo flessibile a sostegno dell'innovazione e della competitività⁸, intervenire sulle conseguenze ambientali derivanti dall'uso dei medicinali.

⁶ Gli studi sono riferiti nel documento *"Farmaci e ambiente: lo sviluppo dell'Ecofarmacovigilanza (EPV) nel contesto globale"*, pubblicato dall'Aifa, in www.aifa.gov.it/-/farmaci-e-ambiente-lo-sviluppo-dell-ecofarmacovigilanza-epv-nel-contesto-globale?

⁷ Del resto, il Parlamento europeo ha recentemente adottato la propria posizione in prima lettura, proponendo alcuni emendamenti alla proposta legislativa presentata dalla Commissione, molti dei quali proprio concernenti la revisione dell'attuale sistema degli incentivi. Tra questi, si segnalano in particolare la modifica del periodo standard di protezione normativa dei dati, che il Parlamento propone di innalzare da 6 anni a 7 anni e 6 mesi, nonché la rimodulazione temporale delle proroghe premiali di tale forma di tutela (come nel caso di sviluppo di medicinali che rispondano a un'esigenza sanitaria insoddisfatta, per i quali si suggerisce un allungamento della protezione di 12 mesi, incrementando così l'estensione di soli 6 mesi riconosciuta dalla proposta di riforma). Nel medesimo senso, il Parlamento suggerisce di innalzare da 10 ad 11 anni il periodo di esclusiva di mercato riconosciuta in caso di sviluppo di un medicinale orfano che risponda a un'elevata esigenza medica insoddisfatta.

⁸ Le proposte fanno seguito alle *"Conclusioni del Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente"*, del luglio 2021, in cui si evidenziava come l'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici, la loro disponibilità e la loro accessibilità economica sono obiettivi fondamentali per conseguire una copertura sanitaria universale, in linea con i principi dell'Organizzazione mondiale per la sanità (OMS). Il Consiglio indicava pertanto che, per gestire questo triplice obiettivo in modo equilibrato, l'UE avrebbe dovuto perseguire un approccio olistico che affronti gli sviluppi a livello sia nazionale che europeo, nonché le sfide poste al conseguimento di un solido sistema normativo in materia di prodotti farmaceutici e dispositivi medici. Anche il Parlamento europeo con la risoluzione del 17 settembre 2020 *"Sulla penuria di medicinali – come affrontare un problema emergente"*, sottolineava *"l'imperativo geostrategico per l'Unione di riconquistare la sua indipendenza in materia di assistenza sanitaria, garantire una fornitura rapida ed efficiente di medicinali, attrezzature mediche, dispositivi medici, sostanze attive, strumenti diagnostici e vaccini a prezzi accessibili e di prevenirne la carenza, dando priorità all'interesse e alla sicurezza dei pazienti"*. Ricordava inoltre che, pur spettando agli Stati membri la responsabilità della definizione e dell'organizzazione della politica sanitaria, l'UE adotta la normativa nel settore farmaceutico nonché le varie politiche in materia di sanità pubblica e ad essa spetta pertanto *"coordinare e completare l'azione nazionale per garantire a tutti i cittadini e residenti nell'UE servizi sanitari economicamente sostenibili e di alta qualità"*. Per parte sua, la Commissione europea, con la comunicazione dell'11

Intendo in particolare riflettere su quest'ultimo profilo. Il corretto smaltimento dei farmaci rappresenta, infatti, una delle sfide cruciali per la sostenibilità ambientale poiché facilmente i composti vengono dispersi nell'ambiente attraverso l'impianto fognario, con ricadute nefaste per la flora e la fauna⁹ e, non da ultimo, sull'uomo.

Siffatti ultimi interventi legislativi, approvati dal Parlamento nell'aprile del 2024 e, giova ripetere, attualmente oggetto di negoziati tra il Parlamento e il Consiglio dell'UE¹⁰ per raggiungere un accordo definitivo sul testo legislativo, devono essere collocati all'interno della più ampia "Strategia farmaceutica dell'Europa", delineata dalla Commissione nella Comunicazione (COM(2020)761), che già da tempo ha messo in luce la necessità di garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali, rafforzando nel contempo la competitività del settore a livello globale.

L'intera riforma *in itinere* merita considerazione. Questo studio, tuttavia, si concentrerà unicamente sull'impatto ambientale dei medicinali: più precisamente, si intende sostenere che l'innovazione per la produzione e lo smaltimento di prodotti farmaceutici ecosostenibili e climaticamente neutri deve diventare un obbligo per l'industria farmaceutica dell'UE, che dovrebbe applicare le migliori tecniche disponibili a livello di produzione per ridurre le emissioni e contribuire all'ambizione climatica dell'UE.

Su queste basi lo scritto scandirà quattro passaggi:

- a) una sintetica descrizione degli studi scientifici che hanno suggerito di spostare l'attenzione dalla riduzione delle emissioni nei soli settori industriali (come l'industria

novembre 2020 "Costruire un'Unione europea della salute: rafforzare la resilienza dell'UE alle minacce per la salute a carattere transfrontaliero" (COM(2020) 724), aveva dichiarato che avrebbe presentato una serie di proposte volte a potenziare il quadro per la sicurezza sanitaria dell'UE e a rafforzare il ruolo delle principali agenzie dell'UE nella preparazione e nella risposta alle crisi. Rilevava infatti come la pandemia avesse dimostrato che la capacità dell'UE di coordinare l'attività tesa a garantire la disponibilità di medicinali e dispositivi medici e a facilitare lo sviluppo di nuove cure era al momento limitata. Proponeva quindi modifiche volte all'istituzione di una struttura permanente all'interno dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per monitorare gli eventi relativi al settore farmaceutico.

⁹ Comunicazione della Commissione, *Approccio strategico dell'Unione europea ai prodotti farmaceutici nell'ambiente*; Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni "Medicinali sicuri, innovativi e accessibili: una visione rinnovata per il settore farmaceutico" COM(2019) 128 final; Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni intitolata "Medicinali sicuri, innovativi e accessibili: una nuova visione del settore farmaceutico" (COM(2008)0666) è stata adottata il 10 dicembre 2008; Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il Regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, e il Regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate; Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano; Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo: *Un piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica*. Tutti i documenti possono essere letti sul portale ufficiale dell'Unione <https://eur-lex>.

¹⁰ L'11 aprile 2024, il Parlamento europeo, in seduta plenaria, ha approvato la nuova Direttiva farmaceutica e il nuovo Regolamento farmaceutico relativi ai medicinali per uso umano. Nel corso della seduta del 10 aprile, sono stati espressi 495 voti favorevoli, 57 contrari e 45 astensioni, per la Direttiva, e 488 voti favorevoli, 67 contrari e 34 astensioni, per il Regolamento, come si legge su <https://www.europarl.europa.eu>.

mineraria, energetica e automobilistica) al settore farmaceutico, che ha ricevuto meno attenzione dalla letteratura scientifica nonostante sia stato messo in evidenza che le emissioni dell'industria farmaceutica sono del 55% superiori a quelle dell'industria automobilistica¹¹;

- b) un'analisi dei documenti della Commissione, che già da tempo hanno messo in giusto rilievo il pericolo derivante dall'inquinamento da medicinali nelle acque dei fiumi e dei laghi in stretta connessione con il rischio di resistenza antimicrobica;
- c) una riflessione sulla valutazione di impatto ambientale dei farmaci;
- d) alcuni spunti ricostruttivi per dimostrare che occorre un'azione sinergica tra i diversi attori del settore farmaceutico.

2. L'impatto ambientale dell'industria farmaceutica

È noto che l'inquinamento causato da prodotti farmaceutici è un problema emergente. Numerosi studi scientifici hanno dimostrato il rischio per l'ambiente in relazione alla resistenza antimicrobica: la presenza di farmaci antimicrobici nell'acqua e nel suolo assume un ruolo significativo nell'accelerare lo sviluppo di batteri resistenti. Una delle conseguenze della presenza di farmaci nell'ambiente è, pertanto, la resistenza antimicrobica (AMR), definibile come la capacità dei microrganismi di resistere ai trattamenti antimicrobici (gli antibiotici)¹².

Siffatti studi hanno evidenziato la presenza di farmaci nelle acque fluviali, con potenziali effetti negativi sugli ecosistemi acquatici e sulla salute umana. Secondo un'indagine

¹¹ L. BELKHIR, A. ELMELIGI, *Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players*, in *Journal of Cleaner Production*, 2019, Pages 185-194; F. ZANNI, *L'impatto ambientale dell'industria farmaceutica*, in *oggi-scienza.it/2020/04/16*.

¹² *Guidance on wastewater and solid waste management for manufacturing of antibiotics*. Geneva: World Health Organization, 2024. L'inquinamento ambientale da antibiotici è una questione di crescente preoccupazione a livello globale, poiché contribuisce significativamente allo sviluppo della resistenza antimicrobica (AMR). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente pubblicato le prime linee guida sulla gestione delle acque reflue e dei rifiuti solidi derivanti dalla produzione di antibiotici, evidenziando come l'inquinamento da antibiotici possa facilitare l'emergere di batteri resistenti, minacciando l'efficacia di questi farmaci essenziali.

Vedi anche *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, in *The Lancet 2 GLG report: Towards specific commitments and action in the response to antimicrobial resistance; Drug-resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*. Per gli articoli pubblicati cfr. J. WILKINSON, A. BOXALL, D. KOLPIN, K. LEUNG, R. LAI, D. WONG et al., *Pharmaceutical pollution of the world's rivers*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022; A. BOXALL, R. RUDD, B. BROOKS, D. CALDWELL, J. CHOI, M. HICKMANN et al., *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions?*, in *Environmental Health Perspectives*, 2012; B. PETRIE, R. BARDEN, B. KASPRZYK-HORDERN, *A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring*, in *Water Research*, 2015; K. KÜMMERER, A. DIONYSIOU, O. OLSSON, J. FATTA-KASSINOS, *A path to clean water*, in *Science*, 2018; S. AUS DER BEEK, F. WEBER, H. BERGMANN, S. HICKMANN, I. EBERT, A. HEIN, *Pharmaceuticals in the environment-global occurrences and perspectives*, in *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2016.

Europea¹³, la diffusione dei farmaci nell'ambiente avviene principalmente o attraverso gli impianti di trattamento di acque reflue urbane (acque di scarico) contenenti farmaci escreti dall'uomo e farmaci impropriamente sciolti nel lavandino o attraverso l'acquacoltura, nell'ambito della quale i farmaci vengono spesso somministrati insieme ai mangimi. Le evidenze scientifiche dimostrano che i farmaci assunti non vengono completamente metabolizzati dall'organismo umano e, di conseguenza, vengono espulsi in forma attiva. Tali residui farmacologici, immettendosi nella rete fognaria, sfuggono spesso ai tradizionali processi di depurazione, che non sono progettati per degradare in modo efficace le sostanze di origine farmaceutica. Di conseguenza, una quota rilevante di principi attivi permane nelle acque trattate e viene rilasciata nuovamente nell'ambiente¹⁴ andando a inquinare i fiumi e i laghi.

Lo studio *Pharmaceutical Pollution of the World's Rivers*¹⁵ rappresenta una necessaria base di ragionamento perché conduce (tenendo pur in considerazione gli studi precedenti) un'analisi su scala globale dell'inquinamento farmaceutico nei corsi d'acqua. È, difatti, il primo esperimento che esplora in modo sistematico e standardizzato la presenza di residui farmaceutici in oltre mille siti, distribuiti in centoquattro paesi. Lo scopo principale

¹³ *Good administration, The Commission is committed to ensuring good administration in its relations with the public. It strives to put the citizens' right to good administration into practice and to avoid any instance of maladministration.*

¹⁴ L. BELKHIR, A. ELMELIGI, *Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players*, *Journal of Cleaner Production*, Volume 214, 2019, pp. 185-194.

¹⁵ J.L. WILKINSON, A.B.A. BOXALL, D.W. KOLPIN, K.M.Y. LEUNG, R.W.S. LAI, D. WONG, & M. GARDNER, *Pharmaceutical pollution of the world's rivers*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022, p. 119; A. BOXALL, R. RUDD, B. BROOKS, D. CALDWELL, J. CHOI, M. HICKMANN *Et Al.*, *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions?*, in *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(9), pp. 1221-229; B. PETRIE, R. BARDEN, B. KASPRZYK-HORDERN, *A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring*, in *Water Research*, 2015, p. 72; K. KÜMMERER, A. DIONYSIOU, O. OLSSON, J. FATTA-KASSINOS, *A path to clean water*, *Science*, 361(6399), 2018, pp. 222-224; S. AUS DER BEEK, F. WEBER, H. BERGMANN, S. HICKMANN, I. EBERT, A. HEIN *et Al.*, *Pharmaceuticals in the environment-global occurrences and perspectives*, in *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 2016, p. 823. Quest'ultimo è stato pubblicato nel 2016 e rappresenta un'analisi approfondita sulla presenza globale di sostanze farmaceutiche nell'ambiente. Questa revisione si basa su oltre mille pubblicazioni e un'ampia raccolta di dati sulle concentrazioni di farmaci in vari comparti ambientali come acque superficiali, sotterranee, potabili, suolo e biota. Lo studio copre 71 paesi, rappresentando tutte le regioni geografiche riconosciute dalle Nazioni Unite, e identifica 631 sostanze farmaceutiche rilevate al di sopra dei limiti di rilevamento nei metodi analitici impiegati. I residui di farmaci entrano nell'ambiente principalmente attraverso gli effluenti degli impianti di trattamento delle acque reflue, che non sempre riescono a rimuovere completamente queste sostanze. Altre vie di ingresso includono l'uso di fertilizzanti organici derivati da letame animale o fanghi di depurazione contenenti residui farmaceutici e lo smaltimento improprio dei medicinali da parte dei consumatori. Le concentrazioni di queste sostanze nell'ambiente variano da nanogrammi per litro a microgrammi per litro e sono influenzate da fattori geografici e dai livelli di utilizzo nelle diverse regioni. Un aspetto importante del lavoro riguarda gli effetti ecotossicologici. Molti farmaci possono avere un impatto negativo sugli organismi acquatici e terrestri anche a basse concentrazioni. Per esempio, antibiotici e ormoni sono stati associati a cambiamenti comportamentali, riproduttivi e fisiologici negli organismi non bersaglio. Questo solleva preoccupazioni significative per la salute degli ecosistemi e, indirettamente, per la salute umana, data l'interconnessione tra ambiente e catena alimentare. Gli autori sottolineano la necessità di adottare misure per ridurre l'impatto ambientale dei farmaci. Tra queste, la promozione di pratiche responsabili di smaltimento, il miglioramento delle tecnologie di trattamento delle acque reflue e lo sviluppo di farmaci ecologicamente sostenibili. Lo studio invita inoltre a rafforzare il monitoraggio globale dei residui farmaceutici, standardizzando i metodi analitici e raccogliendo dati su scala più ampia. In sintesi, questo lavoro rappresenta un punto di riferimento per comprendere la portata globale dell'inquinamento farmaceutico e offre indicazioni preziose per sviluppare strategie volte a mitigarne gli effetti. È un invito all'azione per ricercatori, legislatori e industria farmaceutica, affinché lavorino insieme per affrontare questa sfida ambientale emergente.

è quello di colmare la lacuna di dati globali sulla contaminazione da farmaci dei fiumi, identificando sia i principi attivi presenti che le concentrazioni rilevate, oltre a valutare i potenziali rischi per gli ecosistemi e la salute umana. I ricercatori hanno monitorato sessantuno principi attivi farmaceutici rappresentativi dell'uso medico globale e tra questi, la carbamazepina, comunemente utilizzata come antiepilettico, che è stata rilevata con grande frequenza grazie alla sua elevata persistenza nell'ambiente. Del pari, la metformina, un farmaco per il trattamento del diabete, è risultata particolarmente presente nelle acque urbane, così come la caffeina, utilizzata come indicatore della contaminazione antropogenica. Gli antibiotici, tra cui ciprofloxacina e azitromicina, sono stati rilevati in diverse concentrazioni, sollevando preoccupazioni sul loro contributo alla crescente crisi della resistenza antimicrobica. La presenza di antibiotici nei fiumi europei, sebbene generalmente inferiore rispetto ad altre regioni, è motivo di preoccupazione tra gli scienziati per il rischio di sviluppo di resistenze antimicrobiche. I risultati hanno anche evidenziato che le concentrazioni più elevate di contaminanti si riscontrano nei fiumi situati in paesi a basso e medio reddito, come India, Pakistan e Nigeria, dove la gestione dei rifiuti farmaceutici e delle acque reflue è spesso insufficiente. Anche i grandi fiumi che attraversano aree densamente popolate in Europa e Nord America, come il Tamigi e il fiume Mississippi, presentano concentrazioni significative, sebbene generalmente inferiori rispetto ai paesi con infrastrutture meno sviluppate¹⁶. I corsi d'acqua vicini a impianti di produzione farmaceutica mostrano livelli straordinariamente elevati di alcune sostanze specifiche¹⁷. Dal punto di vista ambientale, lo studio evidenzia che i residui farmaceutici nei fiumi possono alterare gli ecosistemi acquatici: è compromessa la crescita e la riproduzione in organismi acquatici, è accertato lo sviluppo di resistenze antimicrobiche nei microrganismi e l'interferenza con i cicli biologici di diverse specie. Sebbene gli impatti sulla salute umana siano ancora in fase di studio, l'esposizione cronica a basse dosi di farmaci attraverso l'acqua potabile rappresenta, a giudizio dei ricercatori, un rischio effettivo.

¹⁶ Tra i corsi d'acqua analizzati, il Tamigi nel Regno Unito e il Danubio, che attraversa più paesi, sono tra i più studiati. Il Tamigi, pur avendo un trattamento delle acque reflue avanzato, presenta residui di farmaci come carbamazepina e metformina, indicativi di una contaminazione persistente legata all'uso umano. Similmente, il Danubio mostra concentrazioni di antibiotici e altri farmaci, suggerendo la necessità di un monitoraggio continuo, soprattutto in corrispondenza delle zone industriali e agricole lungo il suo percorso. I ricercatori mettono in evidenza come, anche in Europa, la carbamazepina sia una delle sostanze più rilevate. Questo farmaco antiepilettico, noto per la sua stabilità chimica, resiste ai processi di trattamento delle acque reflue e rimane presente in diversi corsi d'acqua. Anche la metformina è stata identificata in alte concentrazioni, soprattutto nei fiumi che attraversano aree metropolitane come Londra e Parigi.

¹⁷ Per quanto riguarda l'Italia, uno studio del Dipartimento Ambiente e Salute dell'Istituto Mario Negri di Milano riporta che tracce di farmaci sono state ritrovate nei sedimenti dei fiumi Po, Lambro e Adda, oltre che negli acquedotti di Varese e Lodi, tracce di vari farmaci come antibiotici, antitumorali, antinfiammatori, diuretici e antipertensivi. Ci sono poi differenze relativamente ai farmaci più diffusi nelle acque nei diversi paesi in Europa: mentre nel Nord del continente si riscontra una maggiore presenza di sedativi e antidepressivi, nel Sud prevalgono antibiotici. In Italia, studi sul fiume Tevere a Roma hanno rilevato la presenza di nicotina, carbamazepina e paracetamolo. Questi contaminanti derivano principalmente dall'eliminazione dei farmaci attraverso urine e feci, che, attraverso sistemi fognari e impianti di depurazione non sempre efficaci nel rimuovere tali sostanze, finiscono nei corsi d'acqua. È possibile leggere lo studio su <https://www.marionegri.it/magazine/come-inquinamento-dei-farmaci-minaccia-la-salute-globale>.

Viceversa, è scientificamente provato che i fiumi che scorrono in Paesi con una significativa presenza dell'industria farmaceutica, come la Germania e i Paesi Bassi, mostrano una maggiore concentrazione di taluni principi attivi vicino agli impianti di produzione, evidenziando la necessità di una regolamentazione più rigorosa degli scarichi industriali. Lo studio sottolinea inoltre che, a livello politico, l'Europa è all'avanguardia nelle normative ambientali, con iniziative come il Green Deal Europeo e le direttive sul trattamento delle acque reflue. Tuttavia, è necessario rafforzare l'applicazione delle normative esistenti e promuovere ulteriori investimenti in tecnologie innovative per il trattamento delle acque¹⁸.

3. Il ruolo del settore sanitario nella transizione ecologica: obiettivi di sostenibilità e sfide normative

Vale la pena di ricostruire, a questo punto della trattazione, il quadro giuridico europeo, tenendo in considerazione che l'articolo 8-*quater* della Direttiva 2008/105/CE, come modificata dalla Direttiva 2013/39/UE, impone alla Commissione europea di sviluppare un approccio strategico per contrastare l'inquinamento delle acque derivante dalle sostanze farmaceutiche¹⁹. Questo obbligo normativo ha portato all'elaborazione di un quadro inte-

¹⁸ N. JOHANSSON, *Persistent organic pollutants , pops persistent organic pollutants* , 2010, pp. 651–652; D. V. C. MINERO, V. LAURI, G. FALLETTI, V. MAURINO, E. PELIZZETTI, *Neurotin*, in www.rxlist.com/neurontin-drug.htm; E. J. FISHER, R. VAN EMDE BOAS , W. BLUME, W. ELGER, C. GENTON, P. LEE, *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy*, in *Epilepsia*, 2005, 46(4):470; N.J. HANNA, *The National Sentinel Audit of Epilepsy Related Death*, *The Stationary Office*, 2002.

¹⁹ In risposta a questo quadro, la Federazione Europea delle Industrie e delle Associazioni Farmaceutiche (EFPIA) ha pubblicato un *white paper* sull'economia circolare, sottolineando l'impegno del settore farmaceutico europeo nella transizione verso modelli di economia circolare. Il documento evidenzia la necessità di un approccio bilanciato tra le normative sull'economia circolare e quelle specifiche per il settore farmaceutico, considerando anche l'impatto sulle catene di fornitura globali. Il *White Paper on Circular Economy dell'EFPIA* esplora l'impegno dell'industria farmaceutica nell'adozione dei principi dell'economia circolare per ridurre l'impatto ambientale. Il documento si allinea con il Piano d'Azione per l'Economia Circolare della Commissione Europea e con gli obiettivi del Green Deal europeo, evidenziando come la transizione verso un'economia circolare richieda un cambiamento sistemico che coinvolga la progettazione, la produzione e il consumo dei prodotti farmaceutici. L'industria farmaceutica si impegna a progettare prodotti con un impatto ambientale minimo, utilizzando materiali rinnovabili o riciclati e prolungando la durata dei prodotti per massimizzarne il valore. Questo approccio include anche l'ottimizzazione dei processi produttivi, l'adozione di fonti di energia rinnovabile e la gestione responsabile dei rifiuti attraverso il riciclo e il riutilizzo. La trasformazione dei rifiuti in risorse è un elemento chiave per garantire che le risorse siano utilizzate in modo efficiente e sostenibile. Il documento sottolinea l'importanza di collaborare a livello industriale e con le autorità normative per superare le barriere legislative e accelerare l'adozione di modelli circolari. Ad esempio, il recupero e il riutilizzo di solventi, materiali di imballaggio e altre risorse all'interno e all'esterno dell'industria rappresentano un passo importante verso la chiusura dei cicli produttivi. Tuttavia, la complessità delle regolamentazioni nel settore farmaceutico rappresenta una sfida per l'implementazione diffusa di queste pratiche. Il *White Paper* conclude che la transizione verso un'economia circolare non è solo un'opportunità per migliorare la sostenibilità ambientale, ma anche un modo per costruire un'industria farmaceutica più competitiva, resiliente e innovativa. La collaborazione tra le aziende e con i governi è essenziale per raggiungere gli obiettivi comuni di protezione ambientale e di tutela della salute globale. Il documento è pubblicato su <https://www.efpia.eu/media/btreo44j/white-paper-on-circular-economy.pdf>.

grato per la gestione sostenibile della produzione e del consumo di prodotti farmaceutici, con l'obiettivo di minimizzarne l'impatto ambientale e tutelare la salute pubblica²⁰.

È con il Piano d'Azione per l'economia circolare (*COM(2020)98 final*)²¹, adottato nel marzo 2020, che la Commissione ha definito una serie di misure volte a promuovere un uso efficiente e responsabile delle risorse. Tale piano incentiva la transizione verso una filiera farmaceutica sostenibile, riducendo l'impatto ambientale delle materie prime e favorendo soluzioni innovative per prevenire la contaminazione delle acque e dei suoli.

Allo stesso modo, la Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili (*COM(2020)667 final*), adottata nell'ottobre 2020²², si pone l'obiettivo di migliorare la sicurezza delle so-

²⁰ *COM(2008) 666, Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni – Medicinali sicuri, innovativi e accessibili: una nuova visione del settore farmaceutico*. Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il Regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il Regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate (GU L 348 del 31.12.2010, p. 1. Il Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, introduce modifiche significative al sistema di farmacovigilanza dei medicinali per uso umano nell'Unione Europea. Questo regolamento aggiorna il Regolamento (CE) n. 726/2004, che disciplina le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e il Regolamento (CE) n. 1394/2007 relativo ai medicinali per terapie avanzate. Le principali novità riguardano il rafforzamento del sistema di farmacovigilanza attraverso la creazione di un quadro normativo più strutturato, con l'obiettivo di migliorare la sicurezza dei medicinali autorizzati nell'UE. Il Regolamento istituisce requisiti specifici per il monitoraggio e la gestione dei rischi associati ai medicinali, introducendo strumenti come i piani di gestione del rischio (RMP) e le segnalazioni di eventi avversi tramite sistemi più centralizzati e trasparenti. Inoltre, il Regolamento consolida il ruolo dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), affidandole la gestione della rete europea di farmacovigilanza e il coordinamento delle attività con le autorità nazionali. Viene inoltre introdotta una banca dati unica, *EudraVigilance*, per raccogliere e analizzare le segnalazioni di eventi avversi, garantendo un accesso condiviso tra gli Stati membri. Questo regolamento rappresenta un passo avanti nell'armonizzazione delle norme in materia di sicurezza dei medicinali, rafforzando la protezione della salute pubblica e migliorando la fiducia dei cittadini nell'uso dei medicinali nell'Unione Europea. Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza. La Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, adottata il 15 dicembre 2010, introduce modifiche sostanziali alla normativa esistente in materia di farmacovigilanza, aggiornando la Direttiva 2001/83/CE che stabilisce un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. L'obiettivo principale della direttiva è migliorare il sistema di sorveglianza sulla sicurezza dei medicinali nell'Unione Europea, garantendo una maggiore protezione della salute pubblica. Tra le principali novità della direttiva vi è il rafforzamento delle responsabilità dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) in relazione al monitoraggio continuo della sicurezza dei loro medicinali. Viene introdotta l'obbligatorietà di predisporre e aggiornare regolarmente i piani di gestione del rischio (RMP) e i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). La Direttiva istituisce una rete europea di farmacovigilanza, coordinata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), che agevola la condivisione e l'analisi dei dati relativi agli eventi avversi. Inoltre, si prevede un maggiore coinvolgimento dei cittadini, agevolando le segnalazioni dirette di sospette reazioni avverse da parte dei pazienti.

²¹ European Commission, *A new Circular Economy Action Plan: For a cleaner and more competitive Europe*, *COM(2020) 98 final*, Brussels, 11 March 2020.

²² La strategia intende aumentare in misura significativa la protezione della salute umana e dell'ambiente dalle sostanze chimiche nocive, con un'attenzione particolare ai gruppi di popolazione più vulnerabili. Tra le iniziative faro figurano in particolare: eliminare progressivamente dai prodotti di consumo - quali giocattoli, articoli per l'infanzia, cosmetici, materiali a contatto con gli alimenti e prodotti tessili - le sostanze più pericolose, che comprendono anche gli interferenti endocrini che hanno effetti negativi sui sistemi immunitario e respiratorio, e sostanze persistenti quali le sostanze per- e polifluoro alchiliche (PFAS), a meno che non si dimostri che il loro uso è essenziale per la società; ridurre al minimo e sostituire nella misura del possibile le sostanze problematiche in tutti i prodotti. Priorità sarà data alle categorie di prodotti che hanno effetti negativi sui gruppi vulnerabili e quelle con il maggiore potenziale per l'economia circolare;

stanze chimiche, incluse quelle farmaceutiche, e di promuovere l'innovazione verso alternative ecocompatibili. Questa strategia si integra con gli obiettivi del Green Deal europeo, evidenziando l'importanza di garantire che l'uso di sostanze chimiche non comprometta la biodiversità e gli ecosistemi acquatici.

Ma è, soprattutto, con l'approccio strategico dell'UE ai prodotti farmaceutici nell'ambiente e il piano d'azione dell'UE “*One Health*”²³ sulla resistenza antimicrobica che sono state definite azioni mirate, attualmente in fase di attuazione. La Commissione ha, pertanto, presentato una strategia farmaceutica per l'Europa²⁴ nella quale acquisisce centralità la pro-

contrastare l'effetto combinato delle sostanze chimiche (effetto cocktail) tenendo maggiormente conto dei rischi per la salute umana e l'ambiente derivanti dall'esposizione quotidiana a un'ampia gamma di sostanze chimiche da fonti diverse; garantire che i produttori e i consumatori abbiano accesso alle informazioni sui contenuti e l'uso sicuro delle sostanze chimiche.

²³ La Comunicazione della Commissione del 11 marzo 2019 (COM(2019) 128 final) illustra un approccio strategico dell'Unione Europea per affrontare l'impatto ambientale dei farmaci. Questo documento evidenzia la necessità di ridurre l'inquinamento derivante dal ciclo di vita dei prodotti farmaceutici, che comprende produzione, utilizzo e smaltimento. La Commissione propone una serie di azioni mirate a migliorare la progettazione ecologica dei farmaci, incrementare la consapevolezza pubblica e promuovere pratiche di gestione più sostenibili. Tra le iniziative principali vi sono il rafforzamento del monitoraggio della presenza di farmaci nell'ambiente, l'adozione di regolamenti più stringenti per la gestione dei rifiuti farmaceutici e l'ottimizzazione delle pratiche di prescrizione e utilizzo. Inoltre, il documento sottolinea l'importanza di migliorare la cooperazione tra gli Stati membri e i settori interessati per garantire un'implementazione efficace delle misure proposte. Questa strategia si inserisce nel quadro più ampio delle politiche europee per lo sviluppo sostenibile e per la tutela della salute pubblica, con l'obiettivo di mitigare gli effetti negativi dei farmaci sull'ambiente senza compromettere l'accesso ai medicinali essenziali. Cfr. G. RAGONE, *One Health e Costituzione italiana, tra spinte eco-centriche e nuove prospettive di tutela della salute umana, ambientale e animale*, in *Corti supreme e salute*, 2022, Vol. 3, pp. 810-825. L'Autrice analizza il paradigma di “*One Health*”, un approccio che integra la tutela della salute umana, animale e ambientale, valutandone l'applicabilità nel contesto giuridico italiano alla luce della riforma costituzionale del 2022. L'obiettivo è verificare se tale paradigma possa essere implementato senza una svolta eco-centrica nella Costituzione, restando compatibile con i valori antropocentrici che essa afferma. Il concetto di *One Health* è legato alla sostenibilità e riconosce l'interdipendenza tra salute umana, animale e ambientale. La compatibilità tra il paradigma di *One Health* e l'impianto costituzionale antropocentrico è giustificata dalla centralità del diritto alla salute, che comprende anche la protezione dell'ambiente e degli ecosistemi. Nel contesto italiano, la riforma costituzionale del 2022 ha ampliato la protezione dell'ambiente e introdotto il riferimento alla tutela degli animali, senza tuttavia abbracciare una visione pienamente eco-centrica. Vero è che la complessità del riparto di competenze tra Stato e Regioni rappresenta un ostacolo significativo per l'applicazione del paradigma. Tuttavia, il legislatore ha istituito il Sistema Nazionale Prevenzione Salute dai Rischi Ambientali e Climatici (SNPS) come strumento per promuovere una governance integrata. Questo sistema opera in coordinamento con le Regioni, le ASL, e altri enti locali, ma la sua efficacia dipenderà dalla capacità di creare un'effettiva collaborazione intersettoriale e multilivello. Cfr. L. VIOLINI (a cura di), *One Health: dal paradigma alle implicazioni giuridiche*, Torino, 2022, p. 102; A. LATINO, *Il paradigma One Health nell'ordinamento internazionale: un'analisi critica di origini, protagonisti, strumenti normativi*, in *Corti Supreme e Salute*, 2022, p. 780; F. APERIO BELLA, (a cura di) *One health: la tutela della salute oltre i confini nazionali e disciplinari per un approccio olistico alla salute umana, animale e ambientale*, Atti del convegno del 26 aprile 2022, Napoli, 2022; F. LIRUSSI, E. ZIGLIO, *One Health: un approccio e un metodo non più rinviabili*, in *Scienza in rete*, 2021.

²⁴ Comunicazione della Commissione, “*Strategia farmaceutica per l'Europa*” (COM(2020) 761 final). La *Strategia farmaceutica per l'Europa* (COM(2020) 761 final) delineata dalla Commissione Europea costituisce un piano di interventi volto a rafforzare la resilienza del settore farmaceutico, migliorare l'accesso ai medicinali essenziali per tutti i cittadini europei e promuovere un sistema sostenibile e competitivo. La strategia si concentra su quattro principali aree di intervento: garantire la disponibilità e l'accessibilità economica dei farmaci, incentivare la ricerca e l'innovazione, affrontare le sfide ambientali connesse alla produzione e allo smaltimento dei prodotti farmaceutici e rafforzare l'autonomia strategica dell'Europa nel settore. Tra le priorità figura il miglioramento della sicurezza dell'approvvigionamento, con particolare attenzione alla riduzione della dipendenza da paesi terzi per principi attivi e farmaci critici. Si promuove inoltre l'innovazione attraverso misure volte a incentivare la ricerca su terapie innovative e personalizzate, garantendo

blematica della resistenza antimicrobica, denominata “pandemia silenziosa”, responsabile di oltre trentacinquemila decessi ogni anno nell’Unione europea ed è all’origine di costi elevati per i sistemi sanitari nazionali.

La resistenza antimicrobica è considerata una delle tre principali minacce per la salute nell’UE e, pertanto, vengono proposte misure per un uso prudente degli antimicrobici al fine di evitare che i microrganismi sviluppino una resistenza nei loro confronti. Le azioni individuate sono molteplici: da un lato, è necessario migliorare le infrastrutture per il trattamento delle acque reflue, implementando tecnologie in grado di rimuovere efficacemente i residui farmaceutici. Dall’altro lato, è imprescindibile un impegno dell’industria farmaceutica per ridurre l’impatto dei suoi prodotti sul pianeta e sulla biodiversità. La produzione industriale, entrando nel ciclo dell’acqua e nella catena alimentare, impatta direttamente sui fattori di rischio per la salute umana, rendendo essenziale una valutazione accurata dei rischi ambientali associati ai farmaci. A livello europeo sono state adottate misure volte a monitorare la presenza dei farmaci nell’ambiente e valutarne il rischio, concentrandosi principalmente sul controllo delle acque superficiali. In terzo luogo, è opportuno promuovere l’uso responsabile dei farmaci, evitando prescrizioni e consumi non necessari, in particolare degli antibiotici, per ridurre l’impatto ambientale e contrastare lo sviluppo di resistenze²⁵, sensibilizzare la popolazione sull’importanza di smaltire correttamente i farmaci scaduti o non utilizzati, riconsegnandoli alle farmacie anziché disperderli nell’ambiente.

La misura che assume maggiore forza, a giudizio di chi scrive, riguarda la valutazione del rischio ambientale durante il processo di autorizzazione di un farmaco, fornendo dettagli sulla sua tossicità per gli organismi acquatici e sull’atteso impatto in base ai consumi.

Già da tempo la Commissione Europea ha introdotto un sistema di monitoraggio obbligatorio delle acque superficiali denominato *Watch List*²⁶, che include anche alcuni farmaci

al contempo un quadro giuridico equilibrato che favorisca la concorrenza e tuteli i diritti dei consumatori. Dal punto di vista ambientale, la strategia sottolinea l’importanza di affrontare l’impatto del ciclo di vita dei medicinali sull’ambiente, incoraggiando pratiche di produzione più sostenibili, un uso responsabile e sistemi di smaltimento adeguati. In questo contesto, viene richiamata l’esigenza di integrare misure ecologiche nella normativa sui farmaci, in linea con gli obiettivi del Green Deal europeo. Infine, il documento riconosce il ruolo cruciale delle normative giuridiche nell’equilibrare incentivi all’innovazione e tutela del mercato, promuovendo una regolamentazione che garantisca trasparenza, efficienza e un accesso equo ai benefici della ricerca. La strategia ambisce a rendere il sistema farmaceutico europeo più preparato alle crisi future, tutelando la salute pubblica e sostenendo la competitività del settore.

²⁵ Il Progetto iPiE (*Intelligent Assessment of Pharmaceuticals in the Environment*) si è focalizzato sulla valutazione dei rischi ambientali associati ai farmaci, con particolare attenzione agli ecosistemi acquatici, inclusi fiumi e corsi d’acqua. L’obiettivo principale era sviluppare strumenti predittivi per stimare l’impatto dei prodotti farmaceutici sull’ambiente, concentrandosi sulla loro presenza e comportamento nelle acque superficiali. Successivamente, iniziative come il Progetto PREMIER (*Prioritisation and Risk Evaluation of Medicines in the Environment*) hanno proseguito su questa linea, mirando a creare un sistema di valutazione per ridurre al minimo l’impatto ambientale dei farmaci esistenti e fornire linee guida per lo sviluppo di nuovi farmaci più ecologici. PREMIER sta sviluppando un database centralizzato che raccoglie dati sull’impatto ambientale dei farmaci, accessibile a enti regolatori, industrie farmaceutiche e altre parti interessate.

²⁶ Nel 2013 è stato istituito un meccanismo di *Watch List* per migliorare le informazioni disponibili delle sostanze che destano maggiori preoccupazioni. Gli Stati membri devono monitorare le sostanze che figurano nell’elenco almeno una

ad uso umano, rivedendo periodicamente l'elenco delle sostanze, contribuendo a una gestione più consapevole degli impatti ambientali derivanti dall'uso dei farmaci. Dal 2006 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha reso obbligatoria l'*Environmental risk assessment*, sulla quale occorre ora soffermarsi.

4. Il cuore pulsante della riforma della legislazione farmaceutica: l'*Environmental Risk Assessment*

Giova, da un lato, collocare l'*Environmental Risk assessment* (ERA) all'interno di un quadro ambientale in profonda crisi ed in continua modificazione e, dall'altro, giuridicamente integrarlo all'interno dei più generali strumenti di Valutazione di impatto ambientale (VIA) e Valutazione Ambientale Strategica (VAS)²⁷.

Ebbene, è stato già messo in evidenza dalla dottrina²⁸ che in un contesto segnato dalle crisi ambientale, climatica ed energetica è necessario superare i paradigmi rigidi della pianificazione tradizionale, orientandosi verso strumenti adattivi e flessibili capaci di integrare gli interessi ambientali fin dalle fasi preliminari della pianificazione, in linea con i principi di sostenibilità e precauzione sanciti dal Codice dell'Ambiente. In particolare, il suolo viene riconosciuto come matrice ambientale essenziale e bene comune, soggetto a vulnerabilità intrinseche e minacce antropiche. La pianificazione deve, pertanto, garantire non solo la limitazione al consumo di suolo, ma anche il mantenimento delle reti ecologiche, attraverso compensazioni ambientali e approcci innovativi, come la promozione di aree verdi, la riduzione delle isole di calore, il miglioramento del drenaggio e l'adozione di strategie integrate per la mobilità sostenibile e la logistica urbana. Le recenti normative europee e regionali, come la *Nature Restoration Law* e i nuovi strumenti di pianificazione, richiedono una visione capace di collocare l'interesse ambientale in una posizione preminente sin dalla fase conoscitiva del piano: un procedimento che accompagna e orienta, sin dalla fase di raccolta della conoscenza, l'itinerario di formazione del piano, con l'obiettivo

volta all'anno per un massimo di quattro anni. La lista di controllo è stata istituita nel 2015, aggiornata nel 2018 e nel 2020 e di nuovo nel 2022.

²⁷ P. CHIRULLI, *La valutazione ambientale strategica, a dieci anni dall'entrata in vigore del Codice dell'ambiente*, in *Riv. giur. urbanistica*, 2017, p. 121; M. D'ORSOGNA, L. DE GREGORIS, *La valutazione ambientale strategica*, in P. DELL'ANNO, E. PICOZZA (a cura di), *Trattato di diritto dell'ambiente*, II, Padova, 2013, p. 561. La Valutazione Ambientale Strategica può essere considerata un riferimento metodologico generale per l'*Environmental risk Assessment*. Entrambi gli strumenti condividono una visione preventiva e integrata, finalizzata a identificare, valutare e mitigare gli impatti ambientali di attività e processi. La VAS, orientata alla pianificazione e ai piani strategici, fornisce un modello operativo basato su analisi iterative e partecipative, che può essere trasposto nell'ambito dell'ERA per garantire che le valutazioni dei rischi ambientali siano condotte in modo sistematico e aggiornato, in linea con i principi di sostenibilità e precauzione, entrambe si affermano come strumenti flessibili e adattivi, utili a supportare decisioni basate su evidenze scientifiche.

²⁸ E. BOSCOLO, *Ambiente nell'urbano e nell'extraurbano. Tecniche urbanistiche di tutela degli ecosistemi*, in *Rivista Quadrimestrale di Diritto dell'Ambiente*, n. 1/2024. Di recente sulla tutela del suolo G. LOFARO, *L'amministrazione della difesa del suolo*, Napoli, 2024.

di collocare *ab intro* l'interesse ambientale in posizione preminente dalla fase iniziale fino alla fase di monitoraggio²⁹.

Trasponendo tali riflessioni al tema dell'inquinamento generato dai principi attivi contenuti nei farmaci emerge la necessità di mitigazione degli effetti del cambiamento climatico e delle attività antropiche, già evidenziata nel quadro della rigenerazione urbana e del miglioramento della resilienza territoriale. In quest'ottica acquisisce centralità l'ERA, un processo scientifico strutturato volto a valutare i potenziali rischi che una sostanza chimica, farmaceutica o biologica può rappresentare per l'ambiente e a garantire che l'introduzione di nuove molecole (o l'uso continuato di sostanze già esistenti) non comprometta l'integrità degli ecosistemi terrestri e acquatici.

La procedura per l'ERA si articola in due fasi principali: la fase I determina se il farmaco richieda ulteriori analisi, sulla base della previsione delle concentrazioni ambientali (PEC). Se il PEC supera i valori limite o se il principio attivo ha proprietà tossiche specifiche, come l'essere antibatterico o un endocrino-attivo, si passa alla fase II al fine di eseguire analisi approfondite su proprietà fisico-chimiche, degradazione ambientale, tossicità ecologica e distribuzione ambientale.

L'impatto ambientale dei prodotti farmaceutici, formalmente inquadrato nell'ambito della valutazione del rischio ambientale, ha progressivamente acquisito rilevanza nel dibattito scientifico e normativo a partire dalla fine degli anni Novanta, periodo in cui vennero rilevati per la prima volta livelli significativi di principi attivi nelle acque superficiali e sotterranee, come nel caso emblematico del diclofenac³⁰. È solo nel 2016, con il documento "*Options for a strategic approach to pharmaceutical into the environment, Task 1 report, revised version 2016 European Commission*", che si delinea un quadro strategico di intervento³¹. La propo-

²⁹ E. BOSCOLO, *Ambiente nell'urbano e nell'extraurbano. Tecniche urbanistiche di tutela degli ecosistemi*, cit.

³⁰ A. CONTO, *Valutare il rischio ambientale dei prodotti medicinali*, in <https://makingpharmaindustry.it>, 2024.

³¹ *European Commission, Options for a Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment, Task 1 Report, Revised Version*, 2016, definisce un quadro strategico per affrontare l'impatto ambientale dei residui farmaceutici lungo il loro ciclo di vita, riconoscendo che i residui di farmaci, inclusi principi attivi (APD), metaboliti e prodotti di trasformazione, si disperdono nell'ambiente attraverso fonti come produzione, consumo e smaltimento, con potenziali rischi ecotossicologici significativi e possibili pericoli per la salute umana. La Commissione Europea sottolinea l'importanza di armonizzare le valutazioni del rischio ambientale (ERA), proponendo aggiornamenti dei criteri per misurare le concentrazioni ambientali previste (PEC) e le concentrazioni non dannose previste (PNEC), con particolare attenzione ai perturbatori endocrini (EDC) e ai rischi emergenti associati alla resistenza antimicrobica (AMR), identificando la necessità di integrare analisi più approfondite nelle metodologie ERA. Le opzioni politiche delineate coprono tutte le fasi del ciclo di vita farmaceutico e includono miglioramenti nella progettazione di sostanze eco-compatibili, l'adozione di processi produttivi sostenibili, una maggiore trasparenza e standardizzazione dei dati ERA, la promozione di pratiche di uso responsabile e il rafforzamento delle misure per il trattamento dei rifiuti farmaceutici e delle acque reflue. L'Unione Europea invita a ulteriori ricerche e consultazioni per valutare la fattibilità tecnica, giuridica e sociale delle opzioni proposte, sviluppando strumenti più efficaci e coerenti con altre politiche ambientali, promuovendo una gestione integrata dei residui farmaceutici come priorità sia per mitigare i rischi ecologici sia per garantire la sostenibilità delle politiche sanitarie europee. Già nel 2006, tuttavia, l'allora EMEA (oggi EMA) aveva emanato una linea guida specifica per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali destinati all'uso umano e veterinario, considerando in particolare i rilasci nell'ambiente derivanti dall'uso terapeutico da parte di pazienti o animali trattati. Tale linea guida si ispirava ai principi del "*Risk Assessment*" sviluppati nel settore chimico, con riferimento alle disposizioni del Regolamento REACH e successivi. Essa

sta di riforma della legislazione farmaceutica si innerva su queste basi, prevedendo un rafforzamento della valutazione del rischio ambientale³², già oggetto di modifiche nel recentissimo documento *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*³³, che fornisce, a riprova della rilevanza dello strumento, un quadro dettagliato sulle valutazioni di rischio ambientale richieste per i farmaci destinati all'uso umano.

Il giurista, che esamina il documento rileva (in linea con l'evoluzione della materia) l'attenzione, da un lato, per le modifiche dei farmaci già approvati ma modificati successivamente (questo avviene, a titolo di esempio, quando viene aggiunta una nuova indicazione o una nuova popolazione di pazienti, viene aumentata la dose giornaliera massima, viene aggiunta una nuova via di somministrazione o una nuova forma farmaceutica o viene richiesta un'autorizzazione all'immissione in commercio in uno stato membro con una maggiore prevalenza della malattia). Dall'altro lato, che le linee guida riservano un'attenzione specifica agli antibiotici, considerando la loro modalità d'azione e il potenziale impatto ambientale. Gli antibiotici, in quanto sostanze attive contro i batteri, possono influenzare i processi microbiologici negli ecosistemi, in particolare negli impianti di trattamento delle acque reflue (STP) e negli ambienti acquatici e terrestri. Per questo motivo, il documento stabilisce che la valutazione del rischio ambientale degli antibiotici debba seguire una strategia di test

prevedeva un approccio basato sul calcolo della concentrazione ambientale prevista (*PEC, Predicted Environmental Concentration*), messa in relazione con la concentrazione senza effetti prevedibili (*PNEC, Predicted Non-Effective Concentration*) del principio attivo esaminato. Il rapporto tra questi due valori rappresentava l'indicatore del livello di rischio ambientale, adottando così una metodologia rigorosamente scientifica ma relativamente intuitiva nella sua applicazione. La linea guida a cui si fa riferimento è il documento "*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*" (EMA/CHMP/SWP/4447/00), pubblicato dall'allora EMA (oggi EMA) nel 2006. Questo documento fornisce una metodologia per valutare l'impatto ambientale dei medicinali, basandosi sui principi del *Risk Assessment*. Un riferimento analogo per i medicinali veterinari è contenuto nel documento "*Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in Support of the VICH Guidelines GL6 and GL38*" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Corr.).

Nel 2018, una prima bozza di revisione della linea guida del 2006 è stata pubblicata, introducendo aggiornamenti sostanziali all'approccio esistente, con una particolare enfasi sulla valutazione delle potenzialità di interferenza endocrina (EDS, *Endocrine Disrupting Substances*). Anche in questo caso, i criteri applicati ricalcavano principi consolidati nel settore chimico, già adottati per i biocidi e i prodotti fitosanitari nello stesso anno. La valutazione delle sostanze a potenziale interferenza endocrina veniva, dunque, elevata a priorità normativa e scientifica. Tuttavia, questa bozza non ha raggiunto una formalizzazione definitiva, a causa di difficoltà tecniche e politiche che ne hanno impedito la conclusione dell'iter regolatorio.

³² Direttiva 2001/83/CE - Codice comunitario sui medicinali per uso umano: Richiede che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) includa una valutazione del rischio ambientale (*ERA - Environmental Risk Assessment*). L'obiettivo è identificare, prevenire e mitigare i potenziali effetti negativi che i residui di farmaci possono avere sull'ambiente. Regolamento (CE) n. 726/2004 - Procedure centralizzate di autorizzazione: Per i medicinali autorizzati tramite l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), è obbligatorio presentare uno studio sull'impatto ambientale nella documentazione. Regolamento (CE) n. 1107/2009 relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari. Regolamento (CE) n. 1831/2003 sugli additivi destinati all'alimentazione animale; Direttiva 2001/18/CE sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati; Regolamento (CE) n. 1829/2003 relativo agli alimenti e ai mangimi geneticamente modificati; Commissione europea: Europa 2020.

³³ European Medicines Agency (EMA), *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1 - Corr., 22 agosto 2024, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), disponibile sul sito ufficiale EMA: <https://www.ema.europa.eu>.

personalizzata³⁴. Infine, le linee guida individuano gli strumenti di mitigazione del rischio ambientale, volti a ridurre l'impatto ambientale potenziale dei medicinali ad uso umano³⁵ e includono anche raccomandazioni per la gestione del rischio, come l'etichettatura appropriata dei farmaci e l'applicazione di misure di mitigazione per minimizzare il rilascio ambientale. Viene inoltre sottolineato il ruolo della trasparenza e della collaborazione tra le autorità competenti, favorendo approcci standardizzati e armonizzati a livello europeo.

Nella medesima direzione si muove la nuova riforma farmaceutica europea³⁶, che rappresenta un'evoluzione cruciale nel campo della sostenibilità ambientale. Il Regolamento affronta in modo strutturato e dettagliato le questioni ambientali legate all'uso e alla gestione dei medicinali restituendo un articolato che pare ruotare intorno a tre pilastri fondamentali: a) il rafforzamento dell'ERA; b) la creazione di un portale *web* per l'inserimento dei dati; c) le misure volte a ridurre la dispersione degli antibiotici.

Il nuovo Regolamento³⁷ propone una centralizzazione della valutazione ambientale sotto il coordinamento dell'Agenzia Europea per i Medicinali affidando a questa istituzione il

³⁴ Per gli antibiotici, è fondamentale esaminare la loro biodisponibilità, biodegradabilità e persistenza. Si richiede l'uso di test avanzati per determinare le concentrazioni ambientali previste (PEC) e i loro effetti su organismi a vari livelli trofici, tenendo conto delle caratteristiche chimico-fisiche specifiche di queste sostanze. In presenza di rischi identificati, il documento raccomanda l'adozione di misure di mitigazione, come la limitazione dell'esposizione ambientale attraverso il miglioramento dei processi di trattamento delle acque reflue. In altre parole, il documento sottolinea l'importanza di un approccio rigoroso e personalizzato per gli antibiotici, al fine di minimizzare il loro impatto sull'ambiente e affrontare le preoccupazioni legate alla resistenza antimicrobica.

La linea guida dedica particolare attenzione ai farmaci antimicrobici, come gli antibatterici, a causa del loro meccanismo d'azione specifico, che può influire sull'equilibrio ecologico, specialmente nel comparto acquatico. Questi farmaci richiedono una valutazione ambientale personalizzata, poiché possono esercitare effetti significativi su batteri, alghe e altri organismi acquatici. Per gli antibatterici, la valutazione si concentra su test specifici, come quelli per i cianobatteri, che sono ritenuti più rappresentativi rispetto ai classici test sulle alghe verdi. Inoltre, si presta attenzione al modo in cui queste sostanze interagiscono con gli ecosistemi microbici, come quelli presenti negli impianti di trattamento delle acque reflue, dove possono alterare i processi microbici essenziali. La loro presenza e il potenziale accumulo nell'ambiente sono analizzati attentamente, con un approccio che tiene conto delle particolari modalità d'azione e dei rischi associati anche a concentrazioni molto basse. Se un antibatterico rappresenta un rischio ambientale significativo, la guida prevede l'adozione di misure per mitigare questi effetti, attraverso strategie specifiche di gestione del rischio. La valutazione è quindi mirata a bilanciare l'uso terapeutico del farmaco con la protezione degli ecosistemi ambientali.

³⁵ Questi strumenti mirano a gestire rischi identificati attraverso la valutazione ambientale e a integrarsi nei documenti ufficiali del medicinale, come il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo. Tra le principali misure proposte figura la riduzione dell'emissione ambientale, che prevede interventi come lo smaltimento sicuro dei residui farmaceutici per evitare che entrino nei sistemi fognari. Si suggerisce anche il rafforzamento dei processi di trattamento delle acque reflue e l'adozione di meccanismi che limitino l'immissione del principio attivo nell'ambiente. Un altro strumento centrale è l'informazione e sensibilizzazione tramite etichettatura: le avvertenze sul corretto smaltimento dei medicinali inutilizzati o scaduti devono essere chiare, indicando di non gettarli nelle fognature o nei rifiuti domestici ma di utilizzare i sistemi di raccolta dedicati. Inoltre, si incoraggia l'adozione di modifiche al ciclo produttivo per migliorare l'efficienza dei processi e ridurre al minimo gli scarti inquinanti. Queste misure puntano a coinvolgere sia i produttori che i consumatori in un approccio sistemico per limitare il rischio ambientale dei medicinali.

³⁶ Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio che istituisce un quadro normativo per i medicinali per uso umano e che abroga il Regolamento (CE) n. 726/2004 (*COM(2023) 193 final*). Pubblicata dalla Commissione Europea il 26 aprile 2023, questa proposta accompagna la Direttiva *COM(2023) 192 final* come parte della riforma della legislazione farmaceutica dell'Unione Europea.

³⁷ Pertanto, la valutazione include necessari passaggi tecnici, tra cui la descrizione del prodotto, l'identificazione dei pericoli potenziali per l'ambiente e per la salute, la caratterizzazione dell'esposizione e la determinazione dei rischi effettivi. Ogni

compito di gestire e supervisionare l'intero processo di valutazione del rischio ambientale dei medicinali. La Valutazione del Rischio Ambientale viene resa obbligatoria per tutti i medicinali e deve includere un'analisi dettagliata del destino ambientale durante il ciclo di vita, dalla produzione allo smaltimento. Viene, inoltre, istituito un registro europeo per la raccolta e la pubblicazione degli studi sulla valutazione del rischio ambientale, che favorirà una maggiore trasparenza e accessibilità pubblica ai dati rilevanti. Il Regolamento introduce, infine, l'obbligo di monitoraggio continuo da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che dovranno aggiornare le valutazioni e adottare nuove misure di mitigazione dei rischi ambientali qualora emergano evidenze scientifiche significative. Sono previsti piani specifici di *stewardship* per i medicinali antimicrobici, con l'obiettivo di ridurre l'impatto ambientale e mitigare il rischio di resistenza antimicrobica.

Anche la proposta di Direttiva³⁸ rappresenta un'evoluzione cruciale nella Riforma farmaceutica, introducendo misure rigorose per la sostenibilità ambientale e la gestione dei rischi farmaceutici. L'articolo 22 stabilisce criteri stringenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio, subordinandola a una valutazione ambientale completa e rigorosa. La nuova normativa prevede un aggiornamento quinquennale della Valutazione del Rischio Ambientale per assicurare l'accuratezza delle informazioni. Particolare attenzione è rivolta ai principi attivi immessi sul mercato anteriormente al 2005, che saranno sottoposti a una

rischio viene analizzato considerando la probabilità che si verifichi e la gravità dell'impatto, proponendo, laddove necessario, strategie per minimizzarlo. Val la pena prendere in considerazione l'art. 8 che impone una descrizione dell'organismo geneticamente modificato e delle modifiche introdotte, l'individuazione e la caratterizzazione dei pericoli per l'ambiente, gli animali e la salute umana durante tutto il ciclo di vita del medicinale, anche in fase di produzione, la valutazione della probabilità che i pericoli individuati si concretizzino ed infine, ma non da ultimo, le strategie di minimizzazione e mitigazione del rischio proposte per affrontare i rischi individuati, comprese misure specifiche di contenimento per limitare il contatto con il medicinale. A livello procedurale, la valutazione del rischio ambientale viene gestita dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in collaborazione con esperti tecnici e comitati scientifici. Nei casi più complessi o per medicinali innovativi, sono previste consultazioni con organismi specializzati degli Stati membri, conformemente alla Direttiva 2001/18/CE (Articolo 9). Per rafforzare la trasparenza e la condivisione delle informazioni, il regolamento prevede la creazione di un portale web europeo e di un registro dedicato. Questo strumento facilita l'accesso ai dati relativi agli studi sulla valutazione del rischio ambientale e promuove una gestione più integrata e informata delle problematiche ambientali (Articolo 26). Un altro elemento chiave è rappresentato dalle misure specifiche per la protezione ambientale. Durante la produzione e l'uso dei medicinali contenenti OGM, devono essere adottate precauzioni mirate per limitare i rischi, in particolare quelli legati alla dispersione nell'ambiente (Articolo 26). Infine, la proposta di Regolamento riconosce l'importanza di integrare la sostenibilità ambientale nel settore farmaceutico. Questo allineamento con le direttive europee, come il Green Deal, sottolinea l'impegno a ridurre l'inquinamento e a preservare la qualità di aria, acqua e suolo, attraverso un approccio sistemico e scientificamente fondato. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di antimicrobici devono sviluppare piani di *stewardship* per la resistenza antimicrobica. Questi piani includono informazioni sulle misure di mitigazione dei rischi, il monitoraggio e la comunicazione delle resistenze emergenti. La loro implementazione è obbligatoria per garantire l'uso responsabile degli antimicrobici (Articolo 69, comma 1). L'impatto ambientale degli antimicrobici, incluso il loro destino durante la produzione e lo smaltimento, deve essere incluso nella valutazione del rischio ambientale. Il regolamento promuove misure educative per il corretto smaltimento degli antimicrobici inutilizzati o scaduti e strategie per ridurre l'impatto ambientale (Articolo 26, commi 2-3). Infine, è prevista una maggiore trasparenza nella gestione degli antimicrobici prioritari, con l'obbligo per i produttori di fornire dati chiari sulle modalità di finanziamento pubblico ricevuto e sull'impatto delle loro attività (Articolo 69, comma 2).

³⁸ Proposta di Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio che istituisce un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/83/CE e la Direttiva 2009/35/CE (COM(2023) 192 final). Pubblicata dalla Commissione Europea il 26 aprile 2023.

rivalutazione critica incentrata non solo sui profili tossicologici, ma anche sulla potenziale capacità di indurre resistenza batterica, con specifica considerazione delle implicazioni ecologiche e sanitarie. Un elemento innovativo risiede nella possibilità di richiedere studi sperimentali post-autorizzazione, finalizzati al monitoraggio continuo degli impatti ambientali. L'accesso ai farmaci contenenti principi attivi classificati come potenzialmente pericolosi (PBT o interferenti endocrini) sarà regolamentato mediante prescrizione medica, introducendo un meccanismo selettivo che restringe la disponibilità sul mercato.

Emerge chiaramente dall'analisi delle innovazioni or ora richiamate l'importanza dell'utilizzo e della messa a disposizione di "dati"³⁹: la digitalizzazione e l'utilizzo di *big data* raccolti da sensori ambientali rappresentano strumenti fondamentali per migliorare in generale la gestione delle risorse naturali e il monitoraggio dell'inquinamento. Nel settore farmaceutico, la regolamentazione ambientale sta evolvendo per includere strumenti di monitoraggio avanzati, che permettano una valutazione più precisa dell'impatto delle sostanze farmaceutiche nelle acque e nei suoli. Questo approccio è già stato adottato nella nuova proposta di regolamento farmaceutico dell'Unione Europea, che prevede, si è detto, l'istituzione di un portale web per l'inserimento dei dati ambientali relativi ai farmaci e un registro europeo per la raccolta e la pubblicazione degli studi sulla valutazione del rischio ambientale. La creazione di un *database* pubblico accessibile sui livelli di contaminazione da farmaci nei corpi idrici potrebbe incentivare politiche di mitigazione più efficaci e una maggiore responsabilizzazione delle aziende farmaceutiche.

È ormai acquisito che la regolamentazione non può più basarsi su modelli statici, ma debba essere supportata da dati aggiornati e dinamici, permettendo alle autorità di intervenire in tempo reale per ridurre l'impatto ambientale. In questo senso, il rafforzamento dell'*Environmental Risk Assessment*, già oggetto di revisione nell'attuale proposta legislativa, rappresenta un passo fondamentale per garantire una valutazione più accurata degli effetti ambientali dei medicinali, anche attraverso modelli predittivi basati su analisi di *big data*. Non si può che condividere siffatta scelta, si ritiene che solo un utilizzo *ex ante* dei dati ambientali e un monitoraggio continuo, che imponga di aggiornare le valutazioni del rischio ambientale per adottare nuove misure di mitigazione (qualora emergano evidenze scientifiche significative), sia rispettosa di una visione intergenerazionale, perché le scelte di oggi in termini di produzione, regolamentazione e smaltimento dei farmaci avranno un inevitabile impatto prolungato sulle risorse naturali, sulla biodiversità e sulla salute delle popolazioni future.

³⁹ R. D'AVANZO, *Algoritmi, smart cities, metaversi. Etica ambientale ed etica digitale per lo sviluppo sostenibile*, in *Rivista DGA*, 2024; F. GALLI, G. SARTOR, *L'utilizzo dei big data e dell'intelligenza artificiale per una migliore qualità della regolamentazione*, disponibile su: cris.unibo.it, 2022; B. MARCHETTI, *Amministrazione digitale*, in *Enc. Dir.: Funzioni amministrative*, Milano, 2022, p. 75; M. DE MICHELIS, *Gli strumenti digitali di coordinamento per la gestione del territorio*, in *Federalismi.it*, 27, 2022, p. 212; ID., *Il governo digitale del territorio. Dagli usi temporanei alla rigenerazione urbana*, Napoli, 2023.

5. Spunti costruttivi

In questo quadro in evoluzione ritengo che l'Unione Europea sia consapevole dei rischi ambientali del settore farmaceutico, come evidenziato dalle disposizioni or ora commentate, che dedicano una parte rilevante della Direttiva e del Regolamento alle nuove regolamentazioni ambientali.

Non vi è dubbio che anche in Italia si avverte una nuova sensibilità nei confronti del problema: il Rapporto annuale OsMed 2022 dell'AIFA⁴⁰ ha dedicato, per la prima volta, una sezione all'analisi del potenziale impatto ambientale di diversi principi attivi, in linea con la Commissione Europea che già nel 2008 ha predisposto la "Watch List", vale a dire un sistema di monitoraggio delle sostanze chimiche potenzialmente dannose per l'ambiente, inclusi farmaci, con aggiornamenti periodici. L'analisi ha coinvolto novanta principi attivi, suddivisi in base al loro consumo, tossicità ambientale e inclusione nella Watch List. Tra i farmaci più problematici emergono il diclofenac e l'ibuprofene, identificati ad alto rischio per gli ecosistemi acquatici, causando danni alle branchie dei pesci e alterazioni biochimiche. Gli antibiotici rappresentano un ulteriore rischio significativo, contribuendo alla diffusione di resistenze batteriche e alterando le dinamiche delle popolazioni acquatiche.

Le considerazioni fin qui svolte inducono al convincimento che la direzione da seguire non sia univoca ma debba essere scandita da passaggi necessari e coordinati.

⁴⁰ Sull'Aifa si vuole rinviare a L. CASINI, *Le agenzie amministrative*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, n. 2/2003, p. 393 e ss.; ID., *L'agenzia italiana del farmaco: ufficio-agenzia o agenzia-ente pubblico?*, in *Giorn. dir. amm.*, 2004, p. 132 e ss.; ID., voce *Agenzie amministrative*, in S. CASSESE (a cura di), *Dizionario di diritto pubblico*, I, Milano, 2006, p. 156 e ss.; M. MONTEDURO, *Introduzione allo studio delle agenzie amministrative. Origini e trasformazioni dell'idea di agenzia*, Lecce, Argo, 2004; in particolare: M. MONTEDURO, *Modelli organizzativi e funzione. Analisi giuridico-economica delle amministrazioni pubbliche*, Torino, 2018, p. 55, che introduce il concetto di "multireferenzialità", che è utilizzato per identificare le agenzie nella loro qualità di "strutture non indipendenti, ma funzionalmente ausiliarie rispetto alla pluralità di attori pubblici con i quali si rapportano". In tale prospettiva, è precisato che "l'organismo ausiliario si caratterizza per il fatto di perseguire fini ed interessi pubblici non coincidenti, ma connessi o complementari a quelli attribuiti all'organismo ausiliato, il che spiega la rilevante autonomia del primo rispetto al secondo ma anche la permanenza di alcuni strumenti di ingerenza (attraverso gli istituti della direzione, della vigilanza e del controllo) da parte di quest'ultimo, sebbene in misura molto meno penetrante rispetto a quanto accada per la strumentalità".

Sul ruolo dell'Aifa sulla contrattazione dei prezzi cfr. M. DELSIGNORE, *La regolazione dei prezzi dei farmaci*, in *Rivista della Regolazione dei mercati*, 2014, p. 192. AIFA contratta il prezzo del farmaco e, al contempo, vigila sul mantenimento dell'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata e ospedaliera, attraverso la promozione all'impiego di farmaci equivalenti e l'applicazione del c.d. *pay back* in caso di sfioramento. Più precisamente, l'art. 48, comma 5, lettera f), d.l. n. 269/2003, al fine di assicurare il rispetto del tetto di spesa, riconosce ad AIFA il potere di ridefinire nella misura del 60% del superamento del tetto la quota che spetta al produttore, superamento che per il restante 40% viene ripianato dalle Regioni; la successiva lettera f-bis) dello stesso comma riconosce, in aggiunta, ad AIFA il potere di procedere, sempre in caso di superamento del tetto, ad una temporanea riduzione del prezzo dei farmaci comunque dispensati o impiegati dal Servizio sanitario, nella misura del 60% del superamento. Cfr anche F. PAMMOLLI, G. BAIO, A. RUNGI, *Il prezzo dei farmaci: regolazione, sostenibilità e accesso*, in *Concorrenza e Mercato*, 2014, n. 21, pp. 3-30; G. FARES, *Prezzo dei farmaci e quote di spettanza per i soggetti della filiera: equivalenza e biosimilarità pari non sono*, in *Ius et Salus*, 2022, n. 2; P. ZUDDAS, *Prime riflessioni sulla proposta di riforma della legislazione farmaceutica europea: il caso dei farmaci orfani*, in *Corti Supreme e Salute*, 2024.

a) Il monitoraggio preventivo

La lotta all'inquinamento dei farmaci deve essere combattuta lungo un percorso che inizia con il monitoraggio della dispersione dei farmaci nell'ambiente. A tal fine, degni di considerazione sono i progetti di monitoraggio e ricerca della dispersione dei farmaci nell'ambiente. In Italia, a titolo di esempio, è stato avviato uno studio chiamato "AQuaPO" guidato dall'Autorità di Bacino Distrettuale del Fiume Po, dall'Istituto Superiore di Sanità, dalla Fondazione Lombardia per l'Ambiente e dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Il territorio di indagine di questo progetto è dato dalle aree di confluenza del Po con i principali affluenti Lambro, Adda, Ticino, Tanaro, Oglio, Mincio e Secchia, con lo scopo di quantificare la presenza di residui di farmaci, cosmetici e pesticidi e l'elaborazione dei dati che emergeranno dai campionamenti consentirà la comunicazione dei risultati del progetto nel 2025. Siffatti progetti, che devono essere potenziati e finanziati, costituiscono la base necessaria per le azioni successive e implicano una collaborazione pubblico-privato necessaria per raccogliere dati e sviluppare soluzioni innovative. Solo l'azione sinergica di aziende, istituzioni accademiche e autorità regolatorie in progetti di ricerca può ridurre sensibilmente il problema dell'inquinamento.

b) L'accesso alle informazioni sui farmaci

In secondo luogo, è necessario poter accedere alle informazioni sui farmaci per valutare il loro impatto ambientale così come avviene in Svezia⁴¹, dove è attivo un portale che fornisce informazioni dettagliate sui farmaci, incluse le conseguenze ambientali. Ritengo che la tutela ambientale sia lì garantita proprio attraverso l'azione sinergica delle aziende farmaceutiche (che forniscono valutazioni del rischio ambientale per i loro prodotti), dell'organismo indipendente l'IVL *Swedish Environmental Research Institute* (che valuta le informazioni), dei professionisti sanitari, ricercatori e del pubblico (che possono accedere facilmente a informazioni sull'impatto ambientale dei farmaci). A questi ultimi spetta promuovere un uso più consapevole e sostenibile dei medicinali attraverso la scelta di terapie con un minore impatto ambientale. Siffatto strumento potrebbe essere applicato anche in Italia alla luce del Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci, che dedica una nuova sezione all'analisi del potenziale impatto ambientale di alcuni principi attivi, selezionati per il loro alto utilizzo o elevata tossicità. L'obiettivo principale di questa nuova sezione è fornire dati informativi per sensibilizzare il pubblico, inclusi gli operatori sanitari, sull'emergente problematica dell'impatto ambientale dei farmaci. È essenziale sottolineare che i piani terapeutici rimangono una decisione del medico curante, basata sul rapporto rischio/beneficio per il paziente, anche per principi attivi con un elevato rischio ambientale.

⁴¹ Il portale è Fass.se. Inoltre, il sito Janusinfo.se offre informazioni sul rischio ambientale associato all'uso dei farmaci, basandosi su fonti come i rapporti dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e i dati presenti su Fass.se.

c) Il ruolo delle farmacie

In terzo luogo, le farmacie possono contribuire alla sostenibilità ambientale attraverso pratiche come la gestione responsabile dei rifiuti farmaceutici, la promozione dell'uso razionale dei medicinali e l'educazione dei pazienti sul corretto smaltimento dei farmaci inutilizzati⁴². Le aziende farmaceutiche italiane stanno adottando pratiche più sostenibili, con una riduzione significativa delle emissioni negli ultimi anni anche alla luce dei documenti europei pubblicati dal Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) che, attraverso le *"Best Practice Paper on Green and Sustainable Pharmacy in Europe"*, ha fornito raccomandazioni specifiche per le farmacie europee al fine di promuovere pratiche sostenibili e ridurre l'impatto ambientale dei medicinali. Inoltre, la Federazione Internazionale Farmaceutica (FIP) ha elaborato il rapporto *"Sustainability in health care: The role of the pharmacist and pharmacy practice"*, che esplora il ruolo dei farmacisti nella promozione della sostenibilità ambientale attraverso programmi di recupero e riciclo dei prodotti farmaceutici. Questi documenti sottolineano l'importanza del coinvolgimento dei farmacisti in iniziative ecocompatibili, come la gestione responsabile dei rifiuti farmaceutici, l'educazione dei pazienti sul corretto smaltimento dei medicinali e l'adozione di pratiche sostenibili all'interno delle farmacie. Ritengo che il ruolo delle farmacie sia centrale nel promuovere la raccolta dei farmaci inutilizzati o scaduti, sensibilizzando i pazienti sulle scelte terapeutiche e adottando pratiche interne più sostenibili, come la riduzione dei rifiuti e l'uso di materiali riciclabili⁴³.

d) La valutazione del rischio ambientale e il monitoraggio costante sulle sostanze farmaceutiche

Si è voluto a lungo soffermarsi sull'*Environmental Risk Assessment*, introdotto come obbligatorio dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) dal 2006 e ora rafforzato nel recente

⁴² Cfr. S. ROSSA, *Riflessioni giuspubblicistiche in merito alle teorie Nudge e One Health*, in *Corti supreme e salute*, 2022, Vol. 3, pp. 828-840. L'autore analizza due teorie apparentemente distinte, il paradigma *"One Health"* e la teoria del *"Nudge"*, riflettendo sul ruolo del diritto pubblico nel loro contesto applicativo. La teoria *"Nudge"*, introdotta da Thaler e Sunstein, propone interventi di *"spinta gentile"* per indirizzare le scelte individuali verso comportamenti più virtuosi, senza coercizione. D'altro canto, il paradigma *"One Health"* si basa sull'interconnessione tra la salute umana, animale e ambientale, riconoscendo la loro reciproca influenza. Formalizzato da organizzazioni come l'OMS, la FAO e la WOA, esso promuove un approccio integrato per affrontare sfide globali come le pandemie e il cambiamento climatico. L'analisi giuridica evidenzia come tali ambiti siano stati tradizionalmente separati, con il diritto alla salute, ambientale e degli animali trattati distintamente. Tuttavia, l'Autore sottolinea la necessità di una visione olistica per affrontare la complessità delle relazioni ecosistemiche mettendo in evidenza la compatibilità tra il paradigma *One Health* e i principi costituzionali italiani, richiamando la recente riforma degli articoli 9 e 41 della Costituzione. Questo cambiamento ha rafforzato la tutela dell'ambiente, degli ecosistemi e degli animali, con implicazioni dirette per lo sviluppo sostenibile. L'Autore sottolinea come la teoria Nudge e il paradigma *One Health* condividano l'obiettivo di ridurre la complessità delle scelte e promuovere comportamenti virtuosi, lasciando intatta la libertà individuale. Entrambe le teorie pongono il diritto pubblico come uno strumento chiave per tradurre in azioni concrete le sfide globali, bilanciando interessi collettivi e diritti individuali.

⁴³ Tra le misure specifiche illustrate, si evidenziano campagne di sensibilizzazione come #Medsdisposal, che educa al corretto smaltimento dei farmaci, e schemi locali o nazionali per il riciclo e la distruzione sicura dei medicinali. Vengono presentati esempi di best practice come il sistema Valormed in Portogallo, che gestisce in modo eco-sostenibile i farmaci scaduti, il programma Cyclamed in Francia, che li utilizza per generare energia, e la Green Deal for Sustainable Care nei Paesi Bassi, che promuove una filiera farmaceutica più sostenibile.

quadro normativo, che rappresenta uno strumento chiave per garantire la sostenibilità del settore farmaceutico. La proposta di Regolamento *COM(2023)193* rende l'ERA un prerequisito obbligatorio per l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci, imponendo analisi dettagliate del destino ambientale delle molecole, come previsto dall'articolo 8. Inoltre, introduce la possibilità di negare l'autorizzazione qualora l'ERA risulti incompleta o carente, confermando un cambio di paradigma nel bilanciamento tra protezione ambientale e sviluppo economico. In sede ricostruttiva non si può che ribadire che tale strumento debba essere potenziato sia attraverso una analisi dei farmaci in commercio prima del 2006, che sono sfuggiti alle maglie della valutazione, sia attraverso un monitoraggio *ex post* nel caso di modifiche ai farmaci già immessi in commercio.

e) I finanziamenti

Infine, ma non da ultimo, occorre sviluppare un sistema di incentivi per le industrie farmaceutiche: il Fondo per la Ricerca e lo Sviluppo Industriale e Biomedico, ad esempio, è destinato al potenziamento della ricerca, dello sviluppo e della riconversione industriale nel settore biomedicale, incentivando la produzione di nuovi farmaci e vaccini. Sebbene l'obiettivo principale sia il rafforzamento del sistema nazionale di produzione, l'adozione di pratiche sostenibili può rientrare tra le attività finanziabili. Queste iniziative a livello europeo rappresentano un quadro normativo che incoraggia gli Stati membri a sviluppare politiche nazionali di sostegno economico per i produttori di farmaci che adottano pratiche rispettose dell'ambiente. Allo stesso modo, il credito d'imposta R&S per farmaci (2021-2030) è principalmente destinato a incentivare la ricerca fondamentale, la ricerca industriale e lo sviluppo sperimentale legati alla creazione di farmaci innovativi e vaccini. In alcuni casi, se la valutazione ambientale è parte integrante delle attività di ricerca e sviluppo (ad esempio, per progettare farmaci più sostenibili o per rispettare i requisiti normativi ambientali), potrebbe essere considerata ammissibile. Questo dipende dalla correlazione tra la valutazione ambientale e gli obiettivi del progetto R&S. A titolo di esempio, la ricerca su farmaci ecosostenibili (progetti mirati allo sviluppo di farmaci con principi attivi a basso impatto ambientale o facilmente degradabili nei sistemi acquatici), potrebbe beneficiare di finanziamenti, riducendo al contempo il rischio di resistenza antimicrobica e l'inquinamento o l'ottimizzazione dei processi produttivi (le aziende potrebbero utilizzare il credito d'imposta per implementare tecnologie più pulite, come impianti a basse emissioni di carbonio o sistemi di riciclo per l'acqua di processo). Ad oggi, manca una direttiva specifica che includa esplicitamente le attività di valutazione ambientale tra quelle finanziabili. L'adozione di criteri chiari e univoci permetterebbe alle imprese di integrare la sostenibilità nella loro strategia di R&S, accedendo ai benefici fiscali in modo più diretto. In conclusione, la riforma del diritto farmaceutico europeo rappresenta un passo cruciale verso una regolamentazione più consapevole e sostenibile. Tuttavia, il successo di queste misure dipenderà dalla capacità dei giuristi e delle istituzioni di tradurre i principi normativi in strumenti applicabili ed efficaci. Il diritto, in questo contesto, assume un ruolo strategico come mezzo per bilanciare le esigenze dell'industria farmaceutica con l'urgenza di proteggere l'ambiente e la salute pubblica.