Bundesgericht
Tribunal fédéral
Tribunale federale
Tribunal federal

{T 0/2}
2C 1080/2012

Sentenza del 17 maggio 2013
II Corte di diritto pubblico

Composizione
Giudici federali Zünd, Presidente,
Aubry Girardin, Kneubühler,
Cancelliere Savoldelli.

Partecipanti al procedimento
A._____ SA,
patrocinata dall'avv. Francesco Galli,
ricorrente,

contro

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, Hallerstrasse 7, 3000 Berna 9.

Oggetto
Agenti terapeutici,

ricorso in materia di diritto pubblico contro la sentenza emanata il 26 settembre 2012 dal Tribunale amministrativo federale, Corte III.

Fatti:

A.
A.a Il 20 dicembre 2002 A._____ SA ha chiesto a Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, la registrazione del prodotto B._____, anestetico locale che viene somministrato per via intratecale.
La domanda si basava sull'art. 95 cpv. 3 della legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicamenti e i dispositivi medici (LATer; RS 812.21), norma di diritto transitorio concernente i medicamenti già in commercio al momento dell'entrata in vigore della LATer e che riconosce il diritto di mantenere in commercio gli stessi fino alla decisione sull'omologazione medesima.
A.b Il 27 giugno 2006 Swissmedic ha emanato una decisione di rifiuto dell'omologazione, confermata con giudizio dell'8 luglio 2008 del Tribunale amministrativo federale.
Impugnata davanti al Tribunale federale, detta decisione è stata in seguito annullata e l'incarto rinviato all'istanza precedente (sentenza 2C 646/2008 del 18 giugno 2010). Riconoscendo una violazione del diritto di essere sentito, il Tribunale federale ha osservato che il Tribunale amministrativo federale avrebbe dovuto tenere conto di tutta la documentazione versata agli atti fino alla data della sua sentenza e quindi sottoporla a Swissmedic rispettivamente al "Medicines Expert Committee" (MEC).
A.c Ricevuto l'incarto di ritorno, il Tribunale amministrativo federale ha invitato l'autorità inferiore a presentare le sue osservazioni dopo avere interpellato il MEC.
Parallelamente, A._____ SA ha comunicato che il 13 marzo 2009 si era conclusa la procedura decentralizzata di omologazione del prodotto B._____ nell'Unione europea, che il 26 aprile 2010 il Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, aveva in questo contesto rilasciato l'autorizzazione nazionale per la vendita del farmaco sotto il nome di D._____ in Germania (Stato referente), che l'8 luglio 2010 anche il Bundes-

amt für Sicherheit im Gesundheitswesen ne aveva autorizzato la vendita sul territorio austriaco e che diverse richieste di autorizzazione erano pendenti in altri Paesi dell'Unione europea.
A.d Nel rapporto del 17 agosto 2010, il MEC ha proposto nuovamente di negare l'omologazione del preparato, perché i dubbi sui rischi di una sua tossicità neurologica non erano stati fugati e inoltre poiché sul mercato esiste un medicamento equivalente come E._____, i cui vantaggi non sono inferiori. Riferendovisi, il 15 settembre successivo Swissmedic ha rilevato l'assenza di uno studio di coorte con un tempo di monitoraggio di 6 mesi e una portata di 1'000 pazienti per braccio di studio, e sottolineato come già il MEC avesse denunciato l'assenza di uno studio di "non inferiorità" relativo ai danni neurologici transitori, che paragonasse B._____ ed E._____, di cui vi è già in Svizzera un preparato omologato.
Il 15 dicembre 2010, A._____ SA ha da parte sua osservato che, alla luce dell'omologazione nell'Unione europea di un preparato identico, l'omologazione avrebbe dovuto essere concessa anche in Svizzera e che se Swissmedic avesse continuato a nutrire dubbi sulla sicurezza del preparato, avrebbe dovuto provare quanto affermava con una propria perizia; circa lo studio richiesto, ha nel contempo sostenuto che lo stesso non sarebbe fattibile; ha infine criticato la valutazione del MEC rilevando, tra l'altro, che tra i periti non figurava un anestesista.
A.e Swissmedic ha allora interpellato ulteriormente il MEC che, per stilare il suo rapporto del 15 febbraio 2011, si è avvalso delle competenze di un anestesista. Quest'ultimo ha esaminato la tossicità del medicamento, ha condiviso le conclusioni del rapporto del 17 agosto 2010 riguardo ai rischi ed ha sottolineato l'assenza di uno studio clinico sulla tossicità del preparato, col quale vengano indagati gli effetti di B._____ rispetto a E._____.
Prendendo posizione al riguardo così come sulle osservazioni di Swissmedic del 25 marzo 2011, A._____ SA ha tra l'altro sostenuto che l'anestesista non avesse avuto accesso a tutta la documentazione agli atti, ribadito la richiesta di incaricare un esperto di anestesiologia di allestire una perizia e prodotto una perizia del dott. F._____, che giungerebbe alle medesime conclusioni cui era giunto il prof. G._____ in precedenza. A fronte della conferma di una posizione negativa da parte di Swissmedic, il 31 ottobre 2011 A._____ SA ha poi chiesto al Tribunale amministrativo federale di ordinare esso stesso una perizia complementare sul preparato, commercializzato nel frattempo anche in Gran Bretagna e in Italia. Il 5 aprile 2012 ha infine trasmesso al Tribunale amministrativo federale i risultati di uno studio del 2 aprile 2012 del prof. H._____, dai quali non risulterebbe nessun problema di sicurezza circa l'uso di B._____.
A.f Le parti hanno successivamente riconfermato le proprie posizioni nel corso di alcuni ulteriori scambi di scritti. In tale contesto, A._____ SA ha fatto pervenire una nuova presa di posizione del prof. H._____, che ribadiva la sicurezza del preparato, e ha inoltre trasmesso un articolo che riassumeva uno studio sul confronto tra I._____ e B._____. Swissmedic ha da parte sua fatto notare come lo studio del prof. H._____ non poteva essere comunque preso in considerazione, poiché non gli era stato notificato prima dell'esecuzione, e come il raffronto tra I._____ e B._____ non fosse di alcun pregio, in quanto la prima sostanza non è omologata in Svizzera.
Con sentenza del 26 settembre 2012, il Tribunale amministrativo federale ha infine respinto il ricorso di A._____ SA, confermando l'originaria decisione di diniego dell'omologazione (incarto C-4687/2010).

B.
Parallelamente alla domanda relativa a B._____, il 20 dicembre 2002 A._____ SA ha chiesto a Swissmedic la registrazione di C._____, 0,5 %, 1 % e 2 %.
Swissmedic ha in questo caso risposto affermativamente alla richiesta di A._____ SA, dapprima escludendo l'applicazione intratecale (decisione del 22 settembre 2006); esso ha poi deciso di omologare il C._____ anche per uso intratecale (decisione del 16 giugno 2009).
Con atto del 10 luglio 2009 (da cui risulta che A._____ SA aveva in precedenza rinunciato all'uso intratecale del preparato allo 0,5 % e all'1 %), Swissmedic ha tuttavia revocato la propria decisione del 16 giugno 2009 osservando che la domanda di registrazione del 20 dicembre 2002 concernente C._____ per uso intratecale dovesse essere sospesa fino alla conclusione della vertenza relativa al preparato B._____. Anche detta decisione è stata successivamente oggetto di un ricorso al Tribunale amministrativo federale.
Congiunta la procedura con quella di cui si è detto nel consid. A, sempre con sentenza del 26 settembre 2012 il Tribunale amministrativo federale ha infine respinto anche il ricorso contro la decisione di revoca del 10 luglio 2009 (incarto C-4853/2009).

C.
A._____ SA ha impugnato il giudizio del Tribunale amministrativo federale, concernente le due procedure menzionate, con ricorso in materia di diritto pubblico del 31 ottobre 2012 davanti al Tribunale federale.
Per quanto attiene alla causa C-4687/2010, in riforma dello stesso, chiede che la richiesta di omologazione di B._____ sia accolta o, in subordine, che l'incarto sia rinviato all'autorità inferiore per completare l'istruttoria. Circa la causa C-4853/2009, sempre in riforma del giudizio impugnato, domanda invece che la decisione di revoca dell'omologazione di C._____ del 10 luglio 2009 di Swissmedic sia annullata.
Il Tribunale amministrativo federale e il Dipartimento federale dell'interno hanno rinunciato a presentare osservazioni mentre Swissmedic ha postulato che, nella misura in cui sia ammissibile, il ricorso sia respinto. All'11 gennaio 2013 risalgono ulteriori osservazioni depositate dalla ricorrente, di cui verrà detto, per quanto necessario, più oltre.

Diritto:

1.
Diretto contro una decisione finale resa dal Tribunale amministrativo federale (art. 86 cpv. 1 lett. a e 90 LTF), il ricorso concerne una causa di diritto pubblico (art. 82 lett. a LTF) che non ricade sotto nessuna delle eccezioni previste dall'art. 83 LTF.
Presentata in tempo utile (art. 100 cpv. 1 LTF) dalla destinataria della pronuncia contestata, con interesse al suo annullamento (art. 89 cpv. 1 LTF), l'impugnativa è quindi di massima ammissibile quale ricorso in materia di diritto pubblico.

2.
2.1 Con il ricorso in materia di diritto pubblico può essere fatta valere la violazione del diritto federale (art. 95 lett. a LTF), nozione che include i diritti costituzionali (DTF 133 III 446 consid. 3.1 pag. 447).
Il Tribunale federale è tenuto ad applicare d'ufficio il diritto federale (art. 106 cpv. 1 LTF). Non è vincolato né dagli argomenti sollevati nel ricorso né dai motivi addotti dall'autorità inferiore, può accogliere un ricorso per motivi diversi da quelli invocati dalla parte insorgente e respingerlo adottando un'argomentazione differente da quella esposta nel giudizio impugnato (DTF 134 II 235 consid. 4.3.4 pag. 241). Nondimeno, tenuto conto dell'onere di allegazione e motivazione posto dall'art. 42 LTF, la cui mancata ottemperanza conduce all'inammissibilità del gravame, esamina di regola solo le censure sollevate (DTF 134 III 102 consid. 1.1 pag. 104 seg.). Nell'atto di ricorso occorre pertanto spiegare in modo conciso, riferendosi all'oggetto del litigio, in cosa consiste la violazione del diritto e su quali punti il giudizio contestato viene impugnato (DTF 134 II 244 consid. 2.1 pag. 245 seg.).
Le esigenze di motivazione sono inoltre più rigorose quando è fatta valere la violazione di diritti fondamentali. Il Tribunale federale esamina queste censure solo se la parte ricorrente le ha debitamente sollevate e motivate, come prescritto dall'art. 106 cpv. 2 LTF (DTF 134 II 244 consid. 2.2 pag. 246). Ne discende che l'allegato ricorsuale deve indicare chiaramente i diritti costituzionali che si pretendono violati, precisando altresì in che consista tale violazione (DTF 134 II 244 consid. 2.2 pag. 246; 133 III 393 consid. 6 pag. 397).

2.2 Per quanto riguarda i fatti, il Tribunale federale fonda il suo ragionamento giuridico sull'accertamento svolto dall'autorità inferiore (art. 105 cpv. 1 LTF). Esso può scostarsene solo se è stato eseguito in violazione del diritto ai sensi dell'art. 95 LTF o in modo manifestamente inesatto, ovvero arbitrario, profilo sotto il quale viene esaminato anche l'apprezzamento delle prove addotte (DTF 136 III 552 consid. 4.2 pag. 560). L'accertamento dei fatti può essere censurato alle stesse condizioni; occorre inoltre che l'eliminazione dell'asserito vizio possa influire in maniera determinante sull'esito della causa (art. 97 cpv. 1 LTF). Tocca alla parte che propone una fattispecie diversa da quella contenuta nella sentenza criticata il compito di esporre in maniera circostanziata il motivo che la induce a ritenere adempiute queste condizioni (DTF 133 IV 286 consid. 6.2 pag. 288).
In materia di diritto dei medicamenti, quali siano gli effetti di un preparato e ciò che gli studi dicono in proposito sono aspetti che rientrano nell'ambito dell'accertamento dei fatti (sentenza 2C 646/2008 del 18 giugno 2010 consid. 2.2). Al riguardo, va precisato che non spetta al Tribunale federale ricercare negli atti di causa gli elementi che ne dimostrerebbero l'inesattezza o il carattere dubbio. Inoltre, non vi è manifesta inesattezza

già quando studi scientifici possono comportare più interpretazioni, ma solo quando le conclusioni che le autorità ne traggono risultano manifestamente e chiaramente inappropriate oppure danno luogo a dubbi rilevanti. Eventuali incertezze scientifiche vanno a scapito del richiedente, cui incombe l'onere della prova. Quando, in presenza di più studi scientifici sul preparato in questione, ve ne sono di favorevoli ma nel contempo emergono contraddizioni rispettivamente altri studi non li confermano, il richiamo dei primi non basta per provare la sicurezza o l'efficacia del preparato stesso (DTF 136 I 184 consid. 1.2 pag. 185).

2.3 Nella fattispecie, il ricorso rispetta solo in parte i requisiti di motivazione indicati; nella misura in cui non li soddisfa, esso è pertanto inammissibile.
Poiché posteriore al giudizio impugnato, l'autorizzazione dell'agenzia spagnola dei medicamenti del 19 ottobre 2012, prodotta con il ricorso, dev'essere inoltre estromessa dall'incarto. In linea di principio, il Tribunale federale non può in effetti tener conto di fatti avvenuti dopo la pronuncia della sentenza impugnata (DTF 133 IV 343 consid. 2.1 pag. 343 seg.).

3.
La procedura concerne la mancata omologazione del prodotto B._____ e la revoca dell'omologazione per l'uso intratecale di C._____.

3.1 Salvo eccezioni che in casu non si verificano, i medicamenti pronti per l'uso possono essere immessi in commercio soltanto se sono omologati da Swissmedic (art. 9 cpv. 1 e 2 LATer). Chi chiede l'omologazione di un medicamento in Svizzera è tenuto ad attestare che esso è di qualità, è sicuro ed efficace (art. 10 cpv. 1 lett. a LATer; circa il requisito della sicurezza cfr. nel contempo Mosimann/Schott, in: Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, 2006, ad art. 10 LATer n. 15 segg.).

3.2 Tra le altre cose, una domanda di omologazione deve pertanto fornire indicazioni in merito al metodo di fabbricazione, alla composizione, alla qualità e alla conservabilità del medicamento; deve inoltre esprimersi riguardo alle sue proprietà terapeutiche e agli effetti indesiderati, ai risultati degli esami fisici, chimici galenici, biologici, microbiologici, farmacologici e tossicologici nonché ai risultati degli esami clinici (art. 11 cpv. 1 LATer; art. 2 segg. dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicamenti [OOMed; RS 812.212.22]).

3.3 Sempre riguardo all'omologazione, la LATer precisa che i risultati degli esami eseguiti su medicamenti già omologati in un altro Paese che prevede un controllo dei medicamenti equivalente sono presi in considerazione (art. 13 LATer; art. 5a dell'ordinanza del 17 ottobre 2001 sui medicamenti [OM; RS 812.212.]); riservata la compatibilità con i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, per talune fattispecie specifiche, tra cui quelle concernenti medicamenti a base di principi attivi noti, essa prevede inoltre l'applicazione di una procedura semplificata (art. 14 LATer; art. 5b OM; ordinanza del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicamenti e l'omologazione di medicamenti con procedura di notifica [OOSM; RS 812.212.23]).

3.4 Quando le condizioni sono adempiute, Swissmedic decide l'omologazione, che può essere vincolata all'adempimento di oneri e condizioni (art. 16 cpv. 1 LATer). L'omologazione vale cinque anni, periodo durante il quale Swissmedic può però revocarla o adeguarla alle mutate circostanze (art. 16 cpv. 2 LATer). Specifici motivi di revoca dell'omologazione sono inoltre indicati nell'art. 16a LATer. Per far fronte ai propri compiti, Swissmedic può istituire commissioni consultive nonché nominare periti (art. 68 cpv. 5 LATer).
I. Sulla decisione relativa a B._____ (causa C-4687/2010 del Tribunale amministrativo federale)

4.
Proceduto a un secondo esame della fattispecie, a seguito della sentenza di rinvio 2C 646/2008 del Tribunale federale, il Tribunale amministrativo federale ha confermato la decisione di rifiuto dell'omologazione di B._____ a causa della mancata prova della sicurezza del preparato.

4.1 Sul piano formale, facendo riferimento all'art. 13 LATer, secondo cui i risultati degli esami eseguiti su medicamenti già omologati in un altro Paese che prevede un controllo dei medicamenti equivalente sono presi

in considerazione, i Giudici di prima istanza hanno dapprima rilevato che Swissmedic non è affatto vincolato da quanto deciso dalle autorità estere.
Richiamandosi agli art. 5a segg. OM, in vigore dal 1°luglio 2010, hanno nel contempo osservato che la questione della loro applicazione alla fattispecie può essere lasciata aperta, poiché non introducono cambiamenti sostanziali, ma riprendono una prassi già codificata da Swissmedic nell'ordinanza amministrativa relativa all'art. 13 LATer.
Considerando che un medicamento analogo a B._____ è stato omologato in Paesi dell'Unione europea e segnatamente in Germania con il nome di D._____ (precedente consid. A.c) e che il medesimo principio attivo su cui si basa è contenuto in medicamenti omologati o già omologati anche in Svizzera, hanno infine concluso che l'esame del preparato potesse essere effettuato in base alla procedura di omologazione semplificata, restando tuttavia riservati i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

4.2 Sul piano materiale - rilevato che la procedura semplificata permette di concentrare l'esame del preparato da omologare sui punti dubbi della documentazione prodotta, ma non sgrava comunque chi chiede l'omologazione dall'onere della prova che l'art. 10 LATer gli impone - il Tribunale amministrativo federale si è quindi espresso riguardo al punto sostanzialmente litigioso: ovvero alla necessità di dimostrare la sicurezza del preparato con uno studio complementare e segnatamente con uno studio di coorte con tempo di monitoraggio di 6 mesi e portata di 1'000 pazienti per braccio di studio, accompagnato da uno studio di "non inferiorità" relativo ai danni neurologici transitori, che paragoni B._____ e E._____.
Davanti alle obiezioni della ricorrente, che considerava che la sicurezza del preparato fosse provata, tra l'altro, dall'omologazione nei Paesi dell'Unione europea, esso ha in via generale osservato che l'omologazione all'estero non esime chi richiede l'omologazione di un medicamento in Svizzera dall'eseguire, se necessario, nuovi studi clinici.
Esprimendosi poi sulla concreta necessità di un simile studio, ha preso atto del fatto che lo stesso è stato più volte richiesto anche dal MEC, che il riserbo impostogli non gli permetteva di mettere in discussione tale valutazione e che la sua mancata esecuzione da parte della richiedente, cui appunto incombeva l'onere della prova, non poteva pertanto che condurre a confermare la liceità dell'originaria decisione di Swissmedic, con la quale l'omologazione è stata negata.

5.
Nella sua impugnativa, la ricorrente sostiene innanzitutto che Swissmedic, il MEC e l'anestesista interpellato nel corso della procedura non si sarebbero espressi in modo puntuale e completo sull'insieme della documentazione da lei prodotta. Ritiene da un lato che ciò contravvenga a quanto disposto dal Tribunale federale nella sentenza del 18 giugno 2010 e quindi il suo diritto di essere sentita; considera dall'altro che, nella misura in cui il Tribunale amministrativo federale dia sbagliandosi per acquisito che l'esame c'è invece stato, la sentenza impugnata sia viziata da un grave errore di accertamento dei fatti, che dovrebbe determinare l'accoglimento del suo ricorso sulla base dell'art. 97 LTF.

5.1 Detta opinione non può tuttavia essere condivisa. Per quanto riguarda il giudizio del Tribunale federale del 18 giugno 2010, lo stesso imponeva in effetti al Tribunale amministrativo federale di tenere conto di tutta la documentazione versata agli atti fino alla data della sua sentenza, in particolare di quella prodotta da A._____ SA il 28 marzo 2008, e quindi sottoporla a Swissmedic rispettivamente al MEC, ma non forniva nessuna istruzione specifica e vincolante in merito al tipo di esame che questi ultimi avrebbero dovuto svolgere una volta ricevuta la documentazione mancante.

5.2 Circa l'applicazione dell'art. 97 LTF, occorre invece osservare che la stessa non si esaurisce nella dimostrazione di un errore sui fatti - cui per altro la ricorrente non giunge, poiché mira piuttosto a contestare la mancata bocciatura da parte del Tribunale amministrativo federale del modo di procedere di Swissmedic - ma prevede pure la dimostrazione di un ulteriore presupposto, ovvero che l'eliminazione del vizio indicato possa essere determinante sull'esito del procedimento, aspetto sul quale l'impugnativa è silente (DTF 133 IV 286 consid. 6.2 pag. 288; precedente consid. 2).

6.

Formulate le censure di cui sopra, in relazione alla questione a sapere se l'esecuzione dello studio complementare indicato fosse o meno necessaria per provare la sicurezza del preparato e quindi per omologarlo, la ricorrente sostiene che il Tribunale amministrativo federale si sia a torto rifiutato di discostarsi dagli argomenti di Swissmedic e dei suoi consulenti del MEC: accettandone acriticamente tutte le conclusioni e violando così segnatamente sia l'art. 49 della legge federale del 20 dicembre 1968 sulla procedura amministrativa (PA; RS 172.021) sia il suo diritto di essere sentita.

6.1 Un esercizio limitato del potere cognitivo riconociutole da parte di un'autorità giudicante può configurare anch'esso una violazione del diritto di essere sentiti (DTF 131 II 271 consid. 11.7.1 pag. 303; 130 II 449 consid. 4.1 pag. 451 seg.). Un'autorità giudiziaria con pieno potere di cognizione - come il Tribunale amministrativo federale (art. 49 PA) - è tuttavia autorizzata a limitare lo stesso quando la natura del contendere lo giustifica (DTF 136 I 184 consid. 2.2.1 pag. 188 seg.; 131 II 680 consid. 2.3.2 pag. 683 seg.; 125 II 591 consid. 8a pag. 604; 117 Ib 114 consid. 4b pag. 117; 116 Ib 270 consid. 3b pag. 273). Ciò è tra l'altro regolarmente il caso quando la problematica giuridica con cui essa è confrontata pone questioni specialistiche alle quali - in considerazione delle conoscenze tecniche specifiche di cui dispone - l'istanza precedente è più idonea a fornire risposta. Affinché un simile comportamento da parte dell'autorità giudiziaria possa essere considerato lecito e non lesivo del diritto di essere sentito, occorre tuttavia che l'istanza specializzata non abbia accertato i fatti in modo incompleto o inesatto, abbia esaminato tutti i punti di vista rilevanti per la decisione e abbia proceduto alle proprie
indagini in maniera diligente (DTF 136 I 184 consid. 2.2.1 pag. 188 seg.; 131 II 680 consid. 2.3.2 pag. 683 seg.; 126 II 111 consid. 3b pag. 115 seg.; 125 II 591 consid. 8a pag. 604; MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, 2008, n. 2.153 seg.; RHINOW/KOLLER/KISS/THURNHERR/BRÜHL-MOSER, Öffentliches Prozessrecht, 2a ed. 2010, n. 1598 segg.).

6.2 Nella fattispecie, il Tribunale amministrativo federale ha preso atto del fatto che la ricorrente non condivide la necessità di procedere allo studio complementare richiesto da Swissmedic in quanto la sicurezza del medicamento sarebbe comprovata, tra l'altro, dall'omologazione del preparato in Paesi dell'Unione europea. Nel contempo, ha anche menzionato la serie di documenti prodotti dalla stessa durante la procedura di ricorso così come il fatto che, davanti al persistere del disaccordo tra le parti, l'insorgente abbia esplicitamente domandato l'allestimento di una perizia indipendente, ordinata dal Tribunale medesimo.
Ricordato che l'onere della prova compete al richiedente e che l'omologazione all'estero non esime lo stesso, laddove richiesto, dal produrre un nuovo studio, esso ha nel seguito tuttavia condiviso l'opinione dell'istanza inferiore, che proprio l'esecuzione di un simile studio esigeva anche nella fattispecie. In questo contesto, facendo riferimento ai verbali del 17 gennaio 2006, del 18 settembre 2007, del 17 agosto 2010 e del 15 febbraio 2011, ha in effetti rilevato che la necessità di eseguire uno studio clinico era da tempo sostenuta da Swissmedic ed è stata costantemente condivisa anche dagli esperti del MEC, nel corso della procedura.
Constatato come lo studio clinico richiesto da Swissmedic non fosse stato eseguito, ha infine preso atto del fatto che la sicurezza del preparato non era stata provata e ne ha negato l'omologazione.

6.3 Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, è un ente di diritto pubblico dotato di personalità giuridica propria e gestito dalla Confederazione con la collaborazione dei Cantoni, che in materia di medicamenti ha conoscenze tecniche specifiche (art. 68 segg. LATer; DTF 136 I 184 consid. 2.2.2 pag. 189); in via di principio, ciò giustificava pertanto anche il ritegno del Tribunale amministrativo federale nel confrontarsi con una questione quale era quella della sicurezza del preparato in discussione: che costituisce certo uno dei requisiti che devono essere adempiuti per l'omologazione di un farmaco (art. 10 cpv. 1 lett. a LATer; Mosimann/Schott, op. cit., ad art. 10 LATer n. 15 segg.), ma che non può essere risolta - proprio anche riguardo al tipo di prova che il richiedente è tenuto a portare - senza far capo a conoscenze tecniche specifiche, di cui Swissmedic appunto dispone.

6.4 In concreto, riferendosi precisamente alle conoscenze tecniche specifiche di cui la stessa è provvista, il Tribunale amministrativo federale ha in sostanza fatto propria la conclusione dell'istanza inferiore secondo la quale non vi erano sufficienti elementi per dimostrare i reali effetti del preparato, ed occorreva pertanto procedere ad uno studio clinico complementare, che facesse chiarezza in merito. La ricorrente ritiene invece che

vi fossero in casu motivi tali da portare i Giudici federali di prima istanza a non condividere tale assunto ed a chiarire la questione degli effetti del preparato in maniera indipendente, facendo capo ad un perito esterno.
6.4.1 Incentrata sugli effetti del preparato in discussione, la censura formulata verte in definitiva su una questione di fatto e deve pertanto essere accompagnata da una motivazione che si confronti puntualmente con le argomentazioni addotte a sostegno della soluzione che viene criticata; come già rilevato (precedente consid. 2.2 con rinvii alla giurisprudenza in materia); non spetta infatti al Tribunale federale ricercare negli atti di causa - nella fattispecie, alquanto voluminosi - gli elementi che dimostrerebbero l'inesattezza o il carattere dubbio degli accertamenti svolti da Swissmedic, per dimostrare che gli stessi sarebbero poi a torto stati fatti propri anche dal Tribunale amministrativo federale.
6.4.2 La ricorrente procede tuttavia in tal senso solo in modo molto frammentario, limitandosi in sostanza ad esprimere apprezzamenti di carattere generale, e formula pertanto una censura che risulta in larga parte inammissibile. Se da un lato essa elenca le obiezioni da lei mosse davanti all'istanza inferiore in merito al procedere ed alle conclusioni di Swissmedic e del MEC, omette in effetti di considerare che a tali obiezioni gli stessi hanno fornito delle puntuali e circostanziate risposte nei numerosi scambi di scritti intercorsi tra le parti (precedente consid. A.a -A.f), motivo per cui una critica contro una sentenza che a queste prese di posizione fa espresso riferimento - per condividerle, in ragione delle conoscenze tecniche di chi le ha espresse - doveva gioco forza confrontarsi anche con detti scritti.
6.4.3 Nella limitata misura in cui un confronto vi sia effettivamente stato, esso si esaurisce invece nella citazione - per altro non letterale - di alcuni brevi passaggi estrapolati dal rapporto del 17 agosto 2010 del MEC, ovvero di uno solo dei quattro rapporti citati nel giudizio impugnato, ed omette inoltre di considerare la presa di posizione di Swissmedic del 15 settembre 2010, che lo accompagnava e che:
si sofferma nuovamente sui motivi sui quali si basa la richiesta di esigere uno studio di "non inferiorità", che paragoni B._____ e E._____;
approfondisce la medesima questione soffermandosi sui tre referti acclusi alle osservazioni della ricorrente del 28 marzo 2008;
espone, non da ultimo, le ragioni che portano Swissmedic a mantenere la propria posizione anche dopo l'annuncio dell'omologazione del preparato in Germania, Gran Bretagna e Austria.

6.5 Per quanto precede, nella misura in cui sia ammissibile, la critica secondo cui il Tribunale amministrativo federale si sarebbe a torto imposto ritegno nel confrontarsi con gli argomenti di Swissmedic e dei suoi consulenti dev'essere dichiarata priva di fondamento. Di conseguenza, nemmeno è necessario esaminare le "altre violazioni del diritto", che la ricorrente formula presupponendo che detta critica fosse invece pertinente.

6.6 Poiché quest'ultima sostiene esplicitamente il contrario, da un punto di vista procedurale occorre tuttavia ancora precisare che, una volta giunto alla conclusione che la sicurezza del preparato non era provata, il Tribunale amministrativo federale non era per nulla tenuto a rinviare l'incarto a Swissmedic e a fissare un termine alla ricorrente per presentare la domanda di autorizzazione allo studio clinico complementare, di cui aveva fino a quel momento contestato la necessità.
Se infatti è vero che l'art. 95 cpv. 3 LATer, al quale l'insorgente in concreto si richiama, concede di mantenere in commercio preparati in precedenza non sottoposti ad omologazione anche dopo l'entrata in vigore della LATer e fino alla decisione di Swissmedic concernente l'omologazione, risulta in effetti altrettanto chiaro che detta decisione - che era negativa - è stata nella fattispecie presa già il 27 giugno 2006 (precedente consid. A.b) e che - una volta constatatane la correttezza, in quanto la richiedente non aveva dimostrato la sicurezza del preparato - al Tribunale amministrativo federale non restava pertanto che confermarla, respingendo il ricorso.
Un rinvio non si imponeva d'altra parte neanche in ragione della connessione tra la procedura di omologazione di B._____ e quella di C._____. La decisione di omologazione di C._____ del 16 giugno 2009, di cui verrà detto più precisamente nel seguito, è stata infatti revocata il 10 luglio successivo e la procedura di omologazione sospesa fino alla conclusione della vertenza relativa all'omologazione di B._____: evento che risulta nel frattempo essersi avverato.

6.7 In riferimento alla causa C-4687/2010, nella misura in cui è ammissibile, il ricorso è pertanto infondato.
II. Sulla decisione relativa a C._____ (causa C-4853/2009 del Tribunale amministrativo federale)

7.
Come ricordato, il giudizio impugnato si è espresso contemporaneamente sulla revoca del 10 luglio 2009 della decisione di omologazione per l'uso intratecale di C._____: misura che era stata presa il 16 giugno precedente dalla "Task Force Avance" di Swissmedic nonostante - secondo quanto indicato dall'Istituto - fosse previsto di attendere l'esito della procedura relativa a B._____.

7.1 Nella querelata sentenza, il Tribunale amministrativo federale ha riconosciuto anche la liceità di questo provvedimento, pronunciato da Swissmedic quando ancora la decisione di omologazione del 16 giugno 2009 non era cresciuta in giudicato. Richiamato il tenore degli art. 16, 16a e 66 cpv. 2 lett. b LATer e rilevato che gli stessi conferiscono in via di principio a Swissmedic la competenza di revocare l'omologazione di un medicamento, esso ha in effetti osservato che detto provvedimento non violava né il principio della sicurezza del diritto né quello della buona fede, unici limiti cui è sottoposta la revoca di una decisione ancora formalmente impugnabile.

7.2 Aggravandosi contro tale pronuncia, la ricorrente non si esprime in merito alle ragioni che hanno indotto i Giudici di prima istanza a considerare rispettati i principi richiamati, motivo per cui non occorre soffermarsi sugli stessi nemmeno in questa sede (precedente consid. 2.1). Per quanto la stessa sostenga che una revoca dev'essere sempre motivata da un'errata applicazione del diritto, la sua tesi non può per contro essere seguita.
Come ricordato dal Tribunale amministrativo federale, facendo riferimento alla giurisprudenza del Tribunale federale in materia, il provvedimento di revoca - ricondotto in sostanza ad un errato apprezzamento della fattispecie da parte della "Task Force Avance" di Swissmedic - è in effetti intervenuto nei trenta giorni successivi il rilascio dell'originaria decisione di omologazione e non era pertanto subordinato a nessuna condizione specifica (DTF 134 V 257 consid. 2.2 pag. 260 seg.; 129 V 110 consid. 1.2.1 pag. 111; 124 V 246 consid. 2 pag. 247; 121 II 273 consid. 1 pag. 276 segg.; sentenza 2C 596/2012 del 19 marzo 2013 consid. 2.2; sentenza 4A 447/2009 del 9 novembre 2009 consid. 2.1 non pubblicato in DTF 135 III 656 consid. 2.1; ANNETTE GUCKELBERGER, Der Widerruf von Verfügungen im schweizerischen Verwaltungsrecht, in: ZBl 108/2007, pag. 309; ULRICH HÄFELIN, GEORG MÜLLER, FELIX UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 6a ed. 2010, n. 995; THIERRY TANQUEREL, Manuel de droit administratif, 2011, n. 931 segg.: autore - quest'ultimo - che invero critica la giurisprudenza nel caso della revoca di decisioni unicamente a favore dell'amministrato, ma che precisa nel contempo esplicitamente come una revoca di una decisione non ancora
cresciuta in giudicato possa essere ricondotta a errori sui fatti, nell'applicazione del diritto o a semplici motivi d'opportunità).

7.3 Anche in riferimento alla causa C-4853/2009, nella misura in cui è ammissibile, il ricorso è di conseguenza infondato.
III. Spese e ripetibili

8.
Per quanto precede e per quanto ammissibile, il ricorso dev'essere integralmente respinto. Le spese giudiziarie seguono la soccombenza e vengono quindi poste a carico della ricorrente (art. 66 cpv. 1 LTF); non si assegnano ripetibili (art. 68 cpv. 3 LTF).

Per questi motivi, il Tribunale federale pronuncia:

1.
Nella misura in cui è ammissibile, il ricorso è respinto.

2.
Le spese giudiziarie di fr. 5'000.– sono poste a carico della ricorrente.

3.
Comunicazione alle parti, al Tribunale amministrativo federale, Corte III, e al Dipartimento federale dell'interno.

Losanna, 17 maggio 2013

In nome della II Corte di diritto pubblico
del Tribunale federale svizzero

Il Presidente: Zünd

Il Cancelliere: Savoldelli