

dossier

XIX Legislatura

14 novembre 2023

La revisione della legislazione farmaceutica dell'Unione europea

Proposta di direttiva (COM(2023)
192) e Proposta di regolamento
(COM(2023) 193)



Senato
della Repubblica



Camera
dei deputati



XIX LEGISLATURA

Documentazione per le Commissioni

ESAME DI ATTI E DOCUMENTI DELL'UNIONE EUROPEA

La revisione della legislazione farmaceutica dell'Unione europea

SENATO DELLA REPUBBLICA

CAMERA DEI DEPUTATI

SERVIZIO STUDI

SERVIZIO DEGLI AFFARI INTERNAZIONALI

UFFICIO RAPPORTI CON L'UNIONE

UFFICIO DEI RAPPORTI CON LE ISTITUZIONI

EUROPEA

DELL'UNIONE EUROPEA

N. 55

N. 38



Servizio Studi

TEL. 06 6706 2451 - studi1@senato.it - ✉@SR_Studi

Dossier n. 55

Servizio degli Affari internazionali -

Ufficio dei rapporti con le istituzioni dell'Unione Europea

TEL. 06 6706 4561 - affeuropei@senato.it



Ufficio rapporti con l'Unione europea

Tel. 06 6760 2145 - cdrue@camera.it - ✉@CD_europa - europa.camera.it.

Dossier n. 38

La documentazione dei Servizi e degli Uffici del Senato della Repubblica e della Camera dei deputati è destinata alle esigenze di documentazione interna per l'attività degli organi parlamentari e dei parlamentari. Si declina ogni responsabilità per la loro eventuale utilizzazione o riproduzione per fini non consentiti dalla legge. I contenuti originali possono essere riprodotti, nel rispetto della legge, a condizione che sia citata la fonte.

INDICE

INTRODUZIONE	1
Esame presso le Istituzioni dell'UE	2
CONTESTO E OBIETTIVI DELLE PROPOSTE	3
Il contesto politico e normativo.....	3
Obiettivi delle proposte	4
PROPOSTA DI DIRETTIVA RECANTE UN CODICE DELL'UNIONE RELATIVO AI MEDICINALI PER USO UMANO	7
Sintesi dei contenuti	7
PROPOSTA DI REGOLAMENTO CHE STABILISCE LE PROCEDURE PER L'AUTORIZZAZIONE E LA SORVEGLIANZA DEI MEDICINALI PER USO UMANO E DEFINISCE LE NORME CHE DISCIPLINANO L'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI.....	21
Sintesi delle misure previste.....	21
BASE GIURIDICA, SUSSIDIARIETÀ E PROPORZIONALITÀ	35
Base giuridica.....	35
Sussidiarietà	35
Proporzionalità	36
Atti di esecuzione e atti delegati	36

INTRODUZIONE

Il 26 aprile 2023 la Commissione europea ha presentato una [proposta](#) di **direttiva recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano** (COM(2023)192), nonché una [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 prospetta un'ampia riforma della [legislazione farmaceutica dell'UE](#) al fine, come affermato nella relazione illustrativa delle proposte, di “semplificare e razionalizzare le procedure e creare un quadro agile e adeguato alle esigenze future”. La revisione dovrebbe in particolare, nelle intenzioni della Commissione, 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 l'**impatto ambientale** dei medicinali, ridurre gli **oneri normativi** e mettere a disposizione un quadro normativo flessibile a sostegno dell'**innovazione** e della **competitività**.

Obiettivo generale è garantire che **i pazienti in tutta l'UE** possano accedere **tempestivamente e in modo equo** ai medicinali.

Gli interventi previsti sono dunque indirizzati a migliorare la **sicurezza dell'approvvigionamento** attraverso misure specifiche, fra cui obblighi più severi per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i quali dovranno notificare le carenze potenziali o effettive e i ritiri dal commercio dei medicinali, nonché le cessazioni e le sospensioni del commercio prima della prevista interruzione della fornitura continua di un medicinale al mercato.

La Commissione ritiene inoltre che sia necessario sostenere la **competitività globale** e il **potere innovativo** del settore, “trovando un giusto equilibrio fra gli incentivi all'innovazione, con una maggiore attenzione alle esigenze mediche insoddisfatte” e “le misure in materia di accesso e accessibilità economica”.

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 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 farmaceutico¹.

Esame presso le Istituzioni dell'UE

Le due proposte di cui al presente Dossier sono all'esame di Parlamento europeo e Consiglio secondo la procedura legislativa ordinaria.

Al Parlamento europeo è competente per l'esame la Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare (ENVI), con relatore Tiemo Wölken (Gruppo dell'Alleanza progressista di Socialisti e Democratici).

¹ Per approfondimenti su alcune delle proposte relative all'Unione europea per la salute, vd. le Note su atti dell'UE [n. 63](#) e [n. 66](#), a cura del Servizio Studi del Senato, nonché i Dossier europei [n. 131/DE](#) e [n. 113/DE](#), a cura del Servizio Studi del Senato e dell'Ufficio rapporti con l'UE della Camera dei deputati. Sull'unione europea della salute si veda anche il [bollettino](#) dell'Ufficio rue della Camera dei deputati n. 10

1. CONTESTO E OBIETTIVI DELLE PROPOSTE

Il contesto politico e normativo

La legislazione farmaceutica dell'UE attualmente in vigore comprende:

- ✦ la [direttiva 2001/83/CE](#) recante un codice comunitario relativo ai 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.

Tale normativa reca disposizioni relative alle prescrizioni per la **fase autorizzativa e post autorizzativa** per 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 all'[Agenzia europea per i medicinali](#) (*European Medicines Agency* - EMA)².

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.

Le proposte in esame vanno contestualizzate all'interno della più ampia “**Strategia farmaceutica dell'Europa**”, delineata dalla Commissione nella Comunicazione ([COM\(2020\)761](#)), che si mira a conferire al **paziente un ruolo centrale** e mira a **garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali**, rafforzando nel contempo la **competitività** del settore a livello globale. Si articola in quattro **filoni di attività**:

- ottenere **risultati per i pazienti**: rispondere alle esigenze mediche non soddisfatte (es. malattie neurodegenerative, tumori pediatrici, malattie rare, sviluppo di nuovi antimicrobici, trattamenti o vaccini per minacce sanitarie emergenti) e garantire l'accessibilità, anche economica, dei medicinali per tutti i pazienti dell'Unione;

² L'EMA è attualmente disciplinata dal [Regolamento \(UE\) 2022/123](#).

- sostenere un'**industria farmaceutica europea competitiva e innovativa** garantendo un ambiente fertile e finanziamenti eterogenei, favorendo l'innovazione e la trasformazione digitale e assicurando un sistema normativo allo stesso tempo solido e flessibile;

- rafforzare la **resilienza** tramite catene di approvvigionamento diversificate e sicure ("autonomia strategica aperta"), farmaci sostenibili dal punto di vista ambientale e meccanismi di preparazione e risposta alle crisi;

- garantire una **voce forte** all'UE **a livello mondiale** tramite un dialogo aperto con altre regioni e paesi, anche a basso e medio reddito. In tale contesto si preannuncia, tra l'altro, la collaborazione con i *partner* internazionali "per fissare norme più ambiziose in termini di qualità, efficacia e sicurezza nelle organizzazioni e nei consessi di cooperazione internazionale".

Per ogni filone di attività la Commissione individua **iniziative faro** e misure di accompagnamento per garantire che si raggiungano risultati tangibili. Nel loro insieme tali strumenti dovrebbero garantire che la politica farmaceutica europea evolva in linea con le transizioni verde e digitale e con i cambiamenti demografici, in modo da mantenersi adeguata alla luce delle realtà di oggi e degli obiettivi di domani, nel quadro di un'Unione della salute più forte.

Secondo la Commissione, il successo della strategia è subordinato alla realizzazione di "un approccio globale e integrato che affronti le sfide e abbatta la compartimentazione, collaborando tra le varie discipline e competenze normative lungo l'intero ciclo di vita dei medicinali e delle tecnologie mediche per trovare i giusti approcci strategici".

Obiettivi delle proposte

Nella relazione introduttiva, la Commissione precisa che le proposte si basano sul 'livello elevato' di tutela della sanità pubblica e di armonizzazione già conseguito per l'autorizzazione dei medicinali; sottolinea tuttavia che è "*necessario semplificare il quadro, adattarlo ai cambiamenti scientifici e tecnologici e fare in modo che contribuisca a ridurre l'impatto ambientale dei medicinali*".

La riforma si concentra sulle disposizioni volte al conseguimento degli obiettivi specifici prefissi e **non contempla** pertanto le disposizioni relative alla **pubblicità**, ai **medicinali falsificati**, ai medicinali **omeopatici** e ai medicinali **tradizionali** di origine vegetale. Gli **obiettivi generali** indicati dalla Commissione sono due:

- ✦ garantire un **livello elevato di sanità pubblica** assicurando la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per i pazienti dell'UE;

- ✦ **armonizzare il mercato interno** della sorveglianza e del controllo dei medicinali nonché i diritti e i doveri delle autorità competenti degli Stati membri.

Gli **obiettivi specifici** sono:

- ✦ garantire che **tutti i pazienti in tutta l'UE** dispongano di un **accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili**;
- ✦ migliorare la **sicurezza dell'approvvigionamento** e garantire che i medicinali siano sempre disponibili per i pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nell'UE;
- ✦ offrire un contesto attraente, favorevole all'**innovazione** e alla **competitività** per ricerca, sviluppo e produzione di medicinali in Europa;
- ✦ migliorare la sostenibilità dei medicinali dal punto di vista **ambientale**.

Tutti gli obiettivi di cui sopra riguardano anche i settori relativi ai medicinali per le **malattie rare** e per **uso pediatrico**.

PROPOSTA DI DIRETTIVA RECANTE UN CODICE DELL'UNIONE RELATIVO AI MEDICINALI PER USO UMANO

Sintesi dei contenuti

La [proposta](#) consta di 221 articoli, suddivisi in XVIII capi, e 8 allegati.

Il Capo I definisce **oggetto e ambito di applicazione** della proposta di direttiva.

L'articolo 1 precisa che la direttiva stabilisce le **norme relative a immissione in commercio, fabbricazione, importazione, esportazione, fornitura, distribuzione, farmacovigilanza, controllo e uso dei medicinali per uso umano**. La normativa prevista dovrà applicarsi anche ai materiali di partenza, alle sostanze attive, agli eccipienti e ai prodotti intermedi. La **revisione** della normativa vigente è principalmente indirizzata alle aree di seguito indicate.

Promozione dell'innovazione e dell'accesso a medicinali a prezzi accessibili³.

Al riguardo, viene proposto un sistema di **incentivi** - che la Commissione definisce 'equilibrato' – volto a premiare l'**innovazione**, in particolare nei settori nei quali si registrano **esigenze mediche insoddisfatte**, e stabilire misure destinate a **semplificare e razionalizzare le procedure**.

Nello specifico, il Capo II fa riferimento alle **prescrizioni per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata**, prevedendo **prescrizioni specifiche per domande semplificate di autorizzazione all'immissione in commercio**. Viene fra l'altro previsto che le microimprese, le piccole e medie imprese (PMI), i soggetti **senza scopo di lucro** o i soggetti aventi un'esperienza limitata nel contesto del sistema dell'UE beneficino di un periodo supplementare per commercializzare un medicinale al fine di ottenere una protezione normativa dei dati supplementare (articolo 81).

L'articolo 80 precisa che nel "**periodo di protezione normativa dei dati**" i dati di cui all'Allegato I della proposta, inizialmente presentati al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, non possono essere menzionati da un

³ Come precisato nella relazione illustrativa, al fine di consentire l'innovazione e promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'UE, in particolare delle piccole e medie imprese (PMI), le disposizioni della proposta di direttiva operano in sinergia con quelle della proposta di regolamento.

altro richiedente per una successiva autorizzazione all'immissione in commercio durante il periodo stabilito a norma dell'articolo 81.

Introduzione di incentivi variabili e premiazione dell'innovazione nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte⁴.

Termine di protezione normativa dei dati

L'attuale termine usuale di 'protezione normativa dei dati' sarà ridotto **da otto anni a sei anni** (articolo 81). Tuttavia i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio beneficeranno di ulteriori periodi di protezione dei dati, **oltre i sei anni usuali**, che consisteranno in:

- a) **due ulteriori anni**, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che le condizioni di cui all'articolo 82, paragrafo 1⁵, sono soddisfatte entro due anni dalla data di rilascio di tale autorizzazione o, entro tre anni da tale data, per uno qualsiasi dei soggetti seguenti:
 - a. piccole e medie imprese (PMI) ai sensi della [raccomandazione 2003/361/CE](#) della Commissione;
 - b. soggetti che non esercitano un'attività economica ("soggetti senza scopo di lucro");
 - c. imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente a un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente.

L'articolo 82, paragrafo 1, prevede che la **proroga** del periodo di protezione dei dati di cui sopra sia concessa ai medicinali soltanto se sono rilasciati e forniti in **modo continuativo** nella catena di approvvigionamento **in quantità sufficiente** e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida. Tale proroga

⁴ Cfr. il Capo VII – “Protezione normativa, esigenze mediche insoddisfatte e premi per i medicinali per uso pediatrico”

⁵ Vedi *infra*.

si applicherà ai medicinali che abbiano ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5 o che abbiano ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale mediante la procedura decentrata di cui al Capo III, Sezione 3;

b) **sei ulteriori mesi**, se il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che il medicinale risponde a un'**esigenza medica insoddisfatta** (di cui all'articolo 83), vale a dire se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una **malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante** e se sono soddisfatte le condizioni seguenti:

- non esiste un **medicinale autorizzato** nell'Unione per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'Unione, la malattia è associata a una **morbilità o mortalità** che rimane elevata;
- l'impiego del medicinale comporta una **riduzione significativa** della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata.

Si osserva che le disposizioni in esame recano **criteri generali** per la definizione dei prodotti medicinali che rispondono ad **esigenze mediche insoddisfatte**, mentre si rinvia una specificazione di tali criteri a successivi **atti di esecuzione**, basati sulla valutazione scientifica dell'Agenzia europea del farmaco (EMA) e su di un processo di consultazione di altre autorità o organismi. Nella relazione trasmessa alle Camere ex articolo 6 della legge 234 del 2012, il **Governo** sottolinea pertanto la necessità di **seguire attivamente le future fasi di definizione** di tali criteri.

Nella medesima relazione, il Governo ritiene **non accoglibile** la previsione di ulteriori **6 mesi di protezione regolatoria** per tali farmaci (cfr. la lettera b) dell'articolo 81 e l'articolo 83) perché tale proroga non è limitata alla protezione normativa dei dati ma estende i propri effetti anche alle procedure di **rimborso e prezzo** dei farmaci e alle valutazioni delle tecnologie sanitarie.

I **medicinali qualificati come orfani** (di cui all'articolo 67 del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#) riveduto) sono considerati rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta.

Nella relazione introduttiva, la Commissione precisa che i vari elementi della definizione basata su criteri di un'esigenza medica insoddisfatta (ad esempio "morbilità o mortalità che rimane elevata") si prevede vengano ulteriormente specificati negli **atti di esecuzione**, tenendo conto del contributo scientifico dell'EMA, *"al fine di garantire che il concetto di esigenza medica insoddisfatta rispecchi gli*

sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali sulle malattie scarsamente servite”.

- c) **sei ulteriori mesi**, per i medicinali contenenti una **nuova sostanza attiva**, se le **sperimentazioni cliniche** a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un **comparatore** pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'EMA;
- d) **un ulteriore anno**, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione, un'autorizzazione per un'**indicazione terapeutica aggiuntiva** per la quale abbia dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

Il periodo di protezione normativa dei dati sarà seguito da un periodo di **protezione del mercato di due anni**, che dunque rimarrà invariato ai sensi della proposta di direttiva rispetto alle norme vigenti (articolo 80).

Il Governo, nella relazione ex art. 6, della legge n. 234 del 2012, sottolinea la **criticità** delle disposizioni in materia di durata della **protezione normativa** dei medicinali, rilevando che, se da un lato la proposta riduce la c.d. **“data protection”** (oggi della durata di dieci anni, prorogabili a 11), dall'altro prevede che questa, a determinate condizioni, possa essere **prorogata fino a 12 anni**, quindi oltre le tempistiche attuali. Osserva il Governo che verrebbe meno la prevedibilità delle scadenze di protezione regolatoria e ne risulterebbe un **sistema di protezione regolatoria più complesso** e variabile in cui ogni singolo medicinale potrebbe avere un periodo di protezione diverso, con conseguente incertezza, e possibilità di contenziosi tra aziende sviluppatrici, aziende produttrici di generici, autorità competenti.

Inoltre, gli ulteriori incentivi (articoli 81-84), previsti ad esempio per i farmaci che rispondono ad esigenze mediche insoddisfatte, estenderebbero i periodi di protezione, **ritardando la disponibilità di medicinali generici** e biosimilari sul mercato, con un impatto negativo sull'accesso dei pazienti alle terapie e sulla sostenibilità economica della spesa farmaceutica pubblica e dei cittadini.

Procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione

L'articolo 95 prevede una **procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione**: in casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri o la Commissione potranno infatti deferire la questione al **Comitato per i medicinali per uso umano** (*Committee for Medicinal Products for Human Use* -

[CHMP](#)) affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 41 e 42 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi altra variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appaia necessaria.

Qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato, la questione sarà demandata al **Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) - che formulerà una raccomandazione⁶ - e si potrà applicare l'articolo 115, paragrafo 2. La raccomandazione finale sarà trasmessa al Comitato per i medicinali per uso umano o al Gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento, secondo il caso, e si applicherà la procedura di cui all'articolo 115 (sulla “valutazione scientifica della procedura d’urgenza dell’Unione”).

Tuttavia, nel caso sia soddisfatto uno dei criteri elencati all'articolo 114, par. 1, si applicherà la **procedura di urgenza** di cui agli articoli 114, 115 e 116.

In base all'articolo 114, la ‘procedura d'urgenza dell'Unione’ potrà essere avviata dagli Stati membri o dalla Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, se questi:

- a) intendano sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) intendano vietare la fornitura di un medicinale;
- c) intendano rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- d) abbiano ricevuto comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, in considerazione di preoccupazioni relative alla sicurezza, tale titolare ha interrotto la commercializzazione di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o intende avviare tale azione o non ha richiesto il rinnovo di una tale autorizzazione.

Il sopra citato **Gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento** è istituito dall'articolo 37 della proposta di direttiva, ai fini seguenti:

- a) l'esame di tutte le questioni concernenti un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in due o più Stati membri;

⁶ Tale raccomandazione verrà formulata secondo la procedura di cui all'articolo 41.

- b) l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali;
- c) l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali⁷.

Il gruppo di coordinamento sarà composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento potranno farsi accompagnare da esperti. Nell'adempimento dei loro compiti, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti dovranno basarsi sulle risorse scientifiche e normative disponibili presso le autorità competenti degli Stati membri, che a loro volta dovranno vigilare sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate.

L'articolo 214 fa a sua volta riferimento al **Comitato permanente per i medicinali per uso umano**, il quale dovrà assistere la Commissione, ai sensi del [regolamento \(UE\) n. 182/2011](#).

Sostegno alla concorrenza derivante da un più veloce ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari.

La cd. 'esenzione Bolar' (ai sensi della quale possono essere effettuati **studi per la successiva approvazione normativa** di medicinali generici e biosimilari durante la protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento)⁸ sarà ampliata in termini di ambito di applicazione e ne sarà garantita l'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri (cfr. il Capo II, Sezione 2 – "Prescrizioni specifiche per domande semplificate di autorizzazione all'immissione in commercio").

Nello specifico, l'articolo 85 sull' "esenzione dalla tutela dei diritti di proprietà intellettuale" prevede che i diritti di brevetto o i certificati protettivi complementari, a norma del regolamento (CE) n. 469/2009, non saranno considerati violati quando un medicinale di riferimento è utilizzato per fini di:

⁷ Nell'esercizio dei suoi compiti di farmacovigilanza di medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, compresi l'approvazione dei sistemi di gestione del rischio e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 149 del regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto.

⁸ L'esenzione è definita dall'articolo 10, paragrafo 6, della [direttiva 2001/83/CE](#) recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in cui si afferma che "l'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei paragrafi 1, 2, 3 e 4 e i conseguenti adempimenti pratici non sono considerati contrari alla normativa relativa ai brevetti o ai certificati supplementari di protezione per i medicinali".

- a) studi, sperimentazioni e altre attività svolte per generare dati per una domanda, per:
- un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e per variazioni successive;
 - una valutazione delle tecnologie sanitarie quale definita nel [regolamento \(UE\) 2021/2282](#);
 - la fissazione dei prezzi e il rimborso;
- b) attività svolte esclusivamente ai fini di cui alla lettera a), che possono comprendere la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso e l'acquisto di medicinali o processi brevettati, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi.

Saranno inoltre semplificate le procedure di autorizzazione dei medicinali generici e biosimilari: come norma generale, i **piani di gestione del rischio** non saranno più richiesti per i medicinali generici e biosimilari, considerando che il medicinale di riferimento dispone già di un tale piano.

Tuttavia, l'articolo 91 prevede che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali generici e biosimilari presenti alle autorità competenti degli Stati membri interessati un **piano di gestione del rischio** e una sintesi dello stesso, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento sia ritirata. L'autorità competente dello Stato membro potrà imporre l'obbligo di presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso anche nel caso in cui siano state imposte misure supplementari di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento o se ciò sia giustificato da motivi di farmacovigilanza.

La Commissione ritiene che, considerate nel loro complesso, le misure sopra indicate agevoleranno un più rapido ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari, aumentando così la concorrenza e contribuendo agli obiettivi di promuovere l'accessibilità economica dei medicinali e l'accesso dei pazienti.

Trasparenza dei finanziamenti pubblici ai costi di ricerca e sviluppo

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio saranno tenuti a pubblicare una **relazione che elenchi tutti i sostegni finanziari** diretti ricevuti da **qualsiasi autorità pubblica o organismo finanziato con fondi pubblici** a

sostegno delle attività di ricerca e sviluppo del medicinale, oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, indipendentemente dal soggetto giuridico che ha ricevuto il sostegno (articolo 57).

Entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare di tale autorizzazione dovrà:

- a) redigere una **relazione elettronica**;
- b) garantire che la relazione sia esatta e che sia stata sottoposta ad *audit* da parte di un revisore esterno indipendente;
- c) rendere la relazione elettronica accessibile al pubblico tramite una pagina *web* dedicata;
- d) comunicare il collegamento elettronico a tale pagina *web* all'autorità competente dello Stato membro o, se del caso, all'EMA.

In merito il Governo, nella relazione ex articolo 6 della legge 234 del 2012, osserva che le nuove norme attribuiscono agli **Stati membri la responsabilità di verificare il rispetto delle nuove norme**, per cui ne conseguirà la necessità di implementare attività e strumenti dedicati a tale scopo.

Riduzione dell'impatto ambientale dei medicinali

La proposta intende rafforzare le prescrizioni relative alla '**valutazione del rischio ambientale**' (*Environmental Risk Assessment - ERA*)⁹ nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali (il che, secondo la Commissione, dovrebbe indurre le aziende farmaceutiche a valutare e limitare i potenziali effetti negativi per l'ambiente e la sanità pubblica).

La proposta definisce valutazione del rischio ambientale "la **valutazione del rischio per l'ambiente o del rischio per la sanità pubblica** derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente a seguito dell'uso e dello smaltimento dello stesso e l'individuazione di misure di prevenzione, limitazione e attenuazione del rischio". Precisa inoltre che "per i medicinali aventi una modalità d'azione antimicrobica, la valutazione del rischio ambientale comprende anche una valutazione del rischio di

⁹ La valutazione di impatto ambientale dei principi attivi farmaceutici è richiesta da specifiche linee guida dell'EMA, rivedute da ultimo nel [2018](#).

selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento di tale medicinale”.

Nello specifico, l'articolo 87 prescrive che, dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro possa imporre al titolare della stessa l'obbligo di effettuare uno studio per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora esistano preoccupazioni in merito a **rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica**, dovuti a un medicinale autorizzato o a una sostanza attiva correlata.

Riduzione degli oneri normativi e quadro normativo flessibile a sostegno dell'innovazione e della competitività

La proposta intende ridurre gli oneri normativi attraverso misure volte a **semplificare le procedure normative** e a migliorare la **digitalizzazione** (cfr. il Capo II – “Prescrizioni per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata” e il Capo III – “Procedure per le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali”).

In particolare, l'articolo 5 stabilisce che un medicinale potrà essere immesso in commercio in uno Stato membro soltanto se avrà ottenuto **un'autorizzazione all'immissione** in commercio dalle autorità competenti di uno Stato membro rilasciata a norma del Capo III oppure se avrà ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto concerne l'autorizzazione **centralizzata**. Nel momento in cui sarà stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, ogni sviluppo concernente il medicinale oggetto di tale autorizzazione come indicazioni terapeutiche, dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione e presentazioni aggiuntivi, nonché le variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione saranno parimenti autorizzati.

Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, dovrà essere presentata all'autorità competente interessata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in **formato elettronico** (articolo 6).

Come indicato all'articolo 62, il riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrà contenere le informazioni che figurano nell'Allegato V.

L'esistenza di un **foglietto illustrativo** dei medicinali sarà **obbligatoria** (articolo 63). Gli Stati membri potranno decidere che il foglietto illustrativo sia reso disponibile in formato cartaceo o per via elettronica, o in entrambi i formati.

Le misure volte a ridurre gli oneri normativi comprendono anche l'abolizione del rinnovo e della clausola di decadenza.

La Commissione ritiene che la riduzione degli oneri amministrativi attraverso misure di semplificazione e digitalizzazione andrà a **beneficio in particolare delle piccole e medie imprese** e dei soggetti **senza scopo di lucro** coinvolti nello sviluppo di medicinali, rafforzando nel contempo la competitività del settore farmaceutico. Sottolinea inoltre che prescrizioni normative specifiche adattate alle caratteristiche o ai metodi inerenti a determinati medicinali, soprattutto nuovi, dovrebbero garantire un contesto normativo agile e adeguato alle esigenze future, mantenendo *“gli elevati parametri di qualità, sicurezza ed efficacia esistenti”*.

La proposta prevede norme per i **prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico** e specifica l'interazione con il quadro giuridico relativo ai dispositivi medici (articolo 18). Viene stabilito al riguardo che, per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare dati che dimostrino l'uso sicuro ed efficace della combinazione integrata del medicinale con il dispositivo medico. Nell'ambito della valutazione per l'immissione in commercio della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, le autorità competenti valuteranno il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico. Per quanto concerne la sicurezza e le prestazioni della parte costituita dal dispositivo medico, si applicheranno i pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del [regolamento \(UE\) 2017/745](#). Analoghe previsioni sono enunciate per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico (articolo 19).

La proposta intende inoltre chiarire l'interazione con la legislazione sulle **sostanze di origine umana**; introduce a tal fine una nuova definizione di *“medicinale derivato da sostanze di origine umana”* nonché la possibilità per l'EMA di formulare una raccomandazione scientifica sullo *status* normativo di un medicinale, nel contesto del meccanismo di classificazione proposto nel

regolamento sulle sostanze di origine umana¹⁰ e in consultazione con l'organismo di regolamentazione pertinente per le sostanze di origine umana.

Ai fini della direttiva per “*medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dai medicinali per terapie avanzate*” si intende qualsiasi medicinale contenente, costituito da o derivato da una sostanza di origine umana (SoHO) quale definita nel regolamento sulle sostanze di origine umana, diversa da tessuti e cellule, che sia di coerenza standardizzata e sia preparato mediante:

- a) un metodo che comporta un processo industriale comprendente la messa in comune di donazioni;
- b) un procedimento che estrae un principio attivo dalla sostanza di origine umana o trasforma la sostanza di origine umana modificandone le proprietà intrinseche.

L'articolo 201 prescrive che, nell'applicare la direttiva, gli Stati membri dovranno provvedere affinché le rispettive autorità competenti consultino le autorità competenti istituite a norma del regolamento sulle sostanze di origine umana qualora sorgano questioni riguardo allo *status* normativo di un medicinale in relazione al legame di quest'ultimo con le sostanze di origine umana.

La proposta di direttiva introduce inoltre misure volte a migliorare l'applicazione delle **esenzioni ospedaliere per i medicinali per terapie avanzate** (articolo 2). In particolare prevede l'armonizzazione a livello europeo delle norme in materia di autorizzazione, impiego e monitoraggio di tali medicinali e l'obbligo per gli Stati membri di comunicare ogni anno all'Agenzia europea per il farmaco (EMA) dati relativi alla loro sicurezza ed efficacia.

Infine, la previsione di disposizioni specifiche per le nuove “**tecnologie di piattaforma**”¹¹ dovrebbero agevolare lo sviluppo e l'autorizzazione di tali tipi di innovazione a vantaggio dei pazienti. In proposito, l'articolo 15 prevede che, se giustificato a fini terapeutici, un'autorizzazione all'immissione in commercio potrà essere rilasciata, in circostanze eccezionali, per un medicinale composto da un componente fisso e da un componente variabile predefinito al fine di affrontare, se

¹⁰ E' attualmente all'esame delle istituzioni europee la proposta di regolamento sui parametri di qualità e sicurezza per le sostanze di origine umana destinate all'applicazione sugli esseri umani e che abroga le direttive 2002/98/CE e 2004/23/CE ([COM\(2022\) 338](#)).

¹¹ La proposta precisa che queste si hanno “quando un determinato processo/metodo è utilizzato per la fabbricazione di trattamenti individualizzati specifici, ossia se si effettuano adeguamenti del medicinale sulla base delle caratteristiche del paziente o dell'agente patogeno che causa la condizione da trattare”.

del caso, varianti diverse di un agente infettivo o, se necessario, adattare il medicinale alle caratteristiche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti.

Misure specifiche relative alla qualità e alla fabbricazione

Nella relazione introduttiva, la Commissione evidenzia che l'avvento di approcci terapeutici nuovi, che presentino caratteristiche quali **periodi di validità brevissimi** e che possono essere altamente personalizzati, consentirà la fabbricazione e l'uso decentrati di **medicinali specifici** per paziente. Tali paradigmi di fabbricazione decentrata o personalizzata richiederanno un cambiamento rispetto ai quadri normativi esistenti, concepiti per soddisfare le aspettative normative per la fabbricazione centralizzata su larga scala. Il nuovo quadro giuridico comprende pertanto un approccio flessibile e basato sul rischio che dovrebbe consentire la fabbricazione o la sperimentazione di un'ampia gamma di medicinali nelle immediate vicinanze del paziente.

Norme specifiche sono introdotte (articolo 148) per la produzione di medicinali in **siti decentrati**, per i quali è prevista la sola **registrazione** presso le competenti autorità nazionali e nella apposita banca dati istituita a livello dell'Unione. Per tali siti non è invece richiesta l'autorizzazione. Tali siti possono – e non debbono – essere sottoposti ad ispezione da parte delle autorità competenti.

In merito il **Governo**, nella citata relazione tecnica, osserva che si tratterebbe di un'innovazione significativa rispetto alla normativa attuale secondo la quale tutti i siti in cui hanno luogo attività di produzione e importazione di medicinali sono soggetti alla supervisione da parte delle autorità competenti e al possesso di un'autorizzazione. Peraltro, sottolinea il Governo, le nuove norme avrebbero un impatto significativo in termini di affievolimento dei controlli e della vigilanza in quei casi in cui il sito centrale svolge un'attività minore, ad esempio di confezionamento, mentre la produzione è affidata ai siti decentrati.

Ulteriori norme sono introdotte per disciplinare la prescrizione dei **farmaci antimicrobici** (articolo 51) e le informazioni relative al loro utilizzo (articolo 69).

In particolare si stabilisce che gli Stati membri possono stabilire **condizioni supplementari** per la loro **prescrizione**, limitare la validità della prescrizione medica e **limitare le quantità prescritte a quella richiesta per il trattamento o la terapia**, oppure sottoporre determinati medicinali antimicrobici a prescrizione medica speciale o a prescrizione limitativa (articolo 51).

La proposta introduce nuovi obblighi in capo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che deve garantire la disponibilità di **materiale educativo per gli operatori sanitari**, anche attraverso gli informatori scientifici riguardo l'uso appropriato di strumenti diagnostici, le prove o altri approcci diagnostici relativi ad agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, che possa informare in merito all'uso dell'antimicrobico. Il titolare dell'autorizzazione deve inoltre includere nel confezionamento degli antimicrobici un **documento, o "scheda di sensibilizzazione"**, in formato cartaceo od elettronico, contenente **informazioni specifiche** sul medicinale in questione in aggiunta al foglietto illustrativo con informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'uso e lo smaltimento adeguati degli antimicrobici.

In merito alle norme sulla prescrizione degli **antimicrobici corrispondente alla posologia e alla durata del trattamento**, il Governo sottolinea la difficoltà di gestire confezioni differenziate di tali medicinali.

Disposizioni generali

Gli **Stati membri** dovranno designare le **autorità competenti** responsabili dell'attuazione dei compiti di cui alla proposta di direttiva. Dovranno inoltre provvedere affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate a fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse necessarie per svolgere le attività richieste (articolo 200).

L'articolo 205 prevede che, in assenza di autorizzazione all'immissione in commercio o di domanda pendente per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro, ai sensi del Capo III, gli Stati potranno, per '**validi motivi di sanità pubblica**', autorizzare l'immissione in commercio del medicinale in questione.

In base all'articolo 206, gli Stati membri dovranno stabilire le norme relative alle **sanzioni** applicabili in caso di violazione delle disposizioni nazionali adottate in attuazione della direttiva in oggetto e assicurarne l'applicazione. Tali sanzioni dovranno essere effettive, proporzionate e dissuasive, e dovranno essere notificate alla Commissione senza ritardo.

Disposizioni finali

Alla Commissione è conferito il potere di adottare **atti delegati** conformemente all'articolo 215 riguardo alla modifica degli allegati da I e VI allo scopo di

adeguarli al progresso scientifico e tecnico o riguardo alla modifica dell'articolo 22 per quanto concerne le prescrizioni per le valutazioni del rischio ambientale di cui ai paragrafi 2, 3, 4 e 6 di tale articolo¹².

La **Commissione** presenterà a Parlamento europeo e Consiglio una **relazione** sull'applicazione della direttiva (10 anni dopo 18 mesi dalla data di entrata in vigore della direttiva), comprensiva di una valutazione del conseguimento dei suoi obiettivi e delle risorse necessarie per attuarla (articolo 216).

L'articolo 217 specifica che saranno **abrogate la direttiva 2001/83/CE e la direttiva 2009/35/CE**.

L'articolo 218 contiene le **disposizioni transitorie**.

Il termine per il **recepimento** è fissato in 18 mesi dalla data di entrata in vigore della direttiva in oggetto (articolo 219).

Ulteriori rilievi del Governo

Nella richiamata relazione trasmessa dal Governo ai sensi dell'articolo 6 della legge 234 del 2012, sono rappresentate ulteriori criticità in merito alle norme proposte. In generale, il Governo sottolinea che **umenterebbe il carico di lavoro dell'Agenzia italiana del farmaco**, determinando la necessità di una maggiore dotazione di risorse umane e strumentali mentre potrebbero ridursi gli introiti spettanti alla stessa Agenzia.

Osserva, inoltre, che la proposta introduce la possibilità di eseguire **ispezioni da remoto** (o a distanza, previste dall'articolo 188) che andrebbero **limitate** il più possibile in quanto non possono assicurare gli stessi risultati delle ispezioni in loco.

¹² L'*Allegato II* della proposta di direttiva contiene il testo dell'*Allegato I* della direttiva vigente. L'*Allegato II* sarà aggiornato mediante atto delegato, il quale dovrà essere adottato e applicato prima della scadenza del termine per il recepimento della direttiva.

PROPOSTA DI REGOLAMENTO CHE STABILISCE LE PROCEDURE PER L'AUTORIZZAZIONE E LA SORVEGLIANZA DEI MEDICINALI PER USO UMANO E DEFINISCE LE NORME CHE DISCIPLINANO L'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Sintesi delle misure previste

La [proposta](#) consta di 181 articoli, suddivisi in XV capi, e 5 allegati.

Oggetto della proposta in esame è (articolo 1) la definizione di **procedure unionali di autorizzazione, sorveglianza e farmacovigilanza** dei medicinali per uso umano e di norme e procedure relative alla sicurezza dell'approvvigionamento di medicinali. Infine, la proposta contiene altresì disposizioni innovate in materia di *governance* dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

Procedura di autorizzazione centralizzata

L'**autorizzazione centralizzata** UE all'immissione in commercio è regolata dall'articolo 3. Può avere luogo: per i medicinali elencati nell'[Allegato I](#) della proposta (si tratta, tra gli altri, dei medicinali “orfani”, quelli per terapie avanzate, i pediatrici e gli “antimicrobici prioritari”, sui quali vedi *infra*); per i medicinali non compresi nel predetto Allegato I, purché si dimostri che essi costituiscano un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o che l'autorizzazione all'immissione in commercio sia altrimenti nell'interesse della salute dei pazienti o si tratti di un medicinale esclusivamente pediatrico.

L'autorizzazione di medicinali **generici** dei farmaci già autorizzati a livello UE ricade nella competenza degli Stati membri. L'articolo 4 specifica le condizioni a cui è subordinata la relativa autorizzazione.

Il Capo II (articoli 5 – 39) disciplina la **presentazione della domanda** di autorizzazione al commercio centralizzata, il cui contenuto è dettagliato nell'articolo 6 anche con riferimento a quei medicinali che possono offrire **progressi terapeutici eccezionali** in termini di diagnosi, prevenzione o trattamento di una condizione clinica potenzialmente letale, gravemente debilitante oppure grave o cronica (par. 2). La domanda deve essere presentata per via elettronica all'**EMA** (articolo 5, par. 3), la quale decide sulla validità dell'istanza (articolo 5, par. 5). Il [Comitato per i medicinali per uso umano](#) esprime

un **parere obbligatorio** - che viene inviato alla Commissione europea, agli Stati membri e al richiedente (articolo 12, par. 3) – ma **non vincolante**. Infatti la Commissione (a cui *ex* articolo 13, par. 2, spetta la decisione di merito, adottata nella forma di atto di esecuzione) deve fornire una “spiegazione dettagliata” delle motivazioni alla base di un eventuale progetto di decisione difforme dal parere medesimo (articolo 13, par. 1, c. 5). L’articolo 13, par. 3, prevede la possibilità di rinvio all’Agenzia per un supplemento d’esame qualora uno Stato membro sollevi “importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell’Agenzia”. Di analogo potere gode la Commissione europea, che “in casi debitamente giustificati” può richiedere “un supplemento d’esame” (articolo 13, par. 1, c. 2).

In merito alla presentazione della **domanda di registrazione** e della revisione del dossier di **autorizzazione in più fasi**, il **Governo** ricorda, nella relazione *ex* articolo 6 della legge 234 del 2012, che tale modalità è già stata utilizzata nel corso della pandemia da COVID-19 per accelerare il percorso autorizzativo. Secondo il Governo introdurre a regime una procedura di valutazione articolata in molteplici passaggi successivi può comportare **frammentazione, complessità** e maggiore difficoltà del processo, minore prevedibilità degli esiti dei singoli passaggi, oltre che un carico di lavoro aggiuntivo per le Agenzie nazionali che potrebbe avere impatti sullo svolgimento delle loro attività.

L’articolo 6 prevede inoltre la **riduzione della tempistica autorizzativa da 210 a 180 giorni**. Con riguardo a tale aspetto, il Governo ritiene che questo possa comportare, da un lato un impatto sui **carichi di lavoro delle agenzie nazionali** tale da richiedere un incremento delle risorse umane dedicate a tali procedure, dall’altro una **compressione dei tempi** disponibili per le **valutazioni cliniche** sulle **tecnologie sanitarie** previste dalla [normativa](#) europea vigente.

L’attività del [Comitato per i medicinali per uso umano](#) è regolata dal Capo XI della proposta in esame, che ridisegna la *governance* dell’Agenzia europea per i medicinali, e segnatamente dall’articolo 1. Si tratta di un organo collegiale composto da esperti in materia di valutazione dei medicinali. Ogni Stato membro può nominare un membro titolare e un supplente; quattro membri (e un supplente) sono designati dalla Commissione europea previo parere del PE in rappresentanza degli operatori sanitari; quattro ulteriori membri (e un supplente) sono nominati dalla Commissione previo parere del PE in rappresentanza delle organizzazioni dei pazienti. Cinque ulteriori componenti supplementari possono essere cooptati dal Comitato nel suo insieme in virtù delle loro competenze scientifiche per un periodo di tre anni, rinnovabile.

Per i medicinali contenenti – o costituiti da – organismi geneticamente modificati l'articolo 7 richiede una **valutazione del rischio ambientale**, il cui contenuto e la cui valutazione sono dettagliati dagli articoli 8 e 9 ed il cui esito negativo può portare al rifiuto dell'autorizzazione.

Anche per tale previsione il Governo sottolinea nella richiamata relazione che ne deriverebbe un incremento dei compiti delle agenzie nazionali e, soprattutto, la necessità per queste di disporre di **competenze specifiche, ancora da reclutare o formare**.

L'autorizzazione di immissione al commercio è, ai sensi dell'articolo 16, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* e valida in tutta l'UE per un periodo illimitato (articolo 17), fatta salva decisione *ad hoc* della Commissione che ne limiti la durata a cinque anni sulla base di un parere scientifico dell'EMA in merito alla sicurezza del medicinale. Analogamente, un **rifiuto** (articolo 15, par. 2) impedisce la commercializzazione nell'Unione nel suo complesso.

In omaggio a un principio di **trasparenza**, vengono messe a disposizione del pubblico informazioni sia in merito ai rifiuti (articolo 15, par. 3) sia alle approvazioni (relazione pubblica europea di valutazione, EPAR, articolo 16, par. 3).

Gli articoli 18 e 19 sono dedicati rispettivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e sottoposta a condizioni (riguardo a quest'ultima, per la variazione, sospensione o revoca ad opera della Commissione si veda l'articolo 56). L'articolo 18 in particolare introduce la possibilità di presentare **domande di estensione di indicazione terapeutica** ad alcune condizioni, mentre l'articolo 19 prevede la possibilità di **estendere l'autorizzazione condizionata** di un medicinale già autorizzato a nuove condizioni terapeutiche.

L'articolo 20 autorizza l'EMA, in determinate circostanze, a richiedere studi successivi al rilascio dell'autorizzazione.

Si evidenzia che ai sensi dell'articolo 26 gli Stati membri possono mettere a disposizione direttamente, “per uso compassionevole”, medicinali di norma destinati ad essere autorizzati mediante procedura centralizzata purché essi siano già stati oggetto di una domanda di autorizzazione, oppure la presentazione della domanda sia imminente oppure il medicinale debba essere sottoposto alle relative sperimentazioni cliniche.

L'uso compassionevole è destinato a “un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente debilitante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato”.

Autorizzazione temporanea di emergenza

A seguito del riconoscimento di un'**emergenza di sanità pubblica a livello dell'Unione** (articolo 31), e in risposta a questa, è ipotizzata una **autorizzazione temporanea di emergenza** all'immissione in commercio di farmaci “prima della presentazione dei dati clinici, non clinici e relativi alla qualità completi, nonché delle informazioni e dei dati ambientali” (articolo 30, par. 1). La nuova norma è volta ad offrire base legale per l'**immissione temporanea** sul mercato europeo, prima dell'autorizzazione, di un medicinale utile al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di una malattia grave e tale da comportare pericolo di vita legata ad una tale emergenza, con un'autorizzazione temporanea ed emergenziale.

In proposito, nella citata relazione, il Governo sottolinea positivamente che la nuova disposizione consentirebbe agli Stati membri di affrontare tempestivamente emergenze di sanità pubblica con farmaci autorizzati dall'Agenzia europea del farmaco sulla base di dossier preliminari. Sottolinea tuttavia che il **campo di applicazione della norma proposta non è sufficientemente chiaro**, non essendo ad esempio precisato se tale autorizzazione temporanea può essere concessa ad un medicinale già autorizzato per un'indicazione diversa da quella relativa all'emergenza, o deve riferirsi ad un principio attivo ancora non approvato, o ad entrambi i casi. Ritiene inoltre necessario introdurre un meccanismo di copertura della **continuità terapeutica** in caso di sospensione o revoca di tale autorizzazione emergenziale.

Ai sensi dell'articolo 31 non devono esistere però altri metodi soddisfacenti autorizzati o sufficientemente disponibili di trattamento, prevenzione o diagnosi e l'EMA deve emettere un parere (articolo 32) in cui conclude che il medicinale potrebbe essere efficace. L'articolo 34 fa coincidere la fine dell'autorizzazione temporanea di emergenza con il venir meno del riconoscimento dell'emergenza. Nei casi in cui la sospensione, revoca o modifica di un'autorizzazione temporanea di emergenza ad opera della Commissione (articolo 35) abbia luogo per motivi diversi dalla sicurezza del medicinale gli Stati membri possono, “in circostanze eccezionali”; prevedere un **periodo transitorio** per la fornitura ai pazienti già trattati con lo stesso (articolo 37).

Al fine di incentivare lo sviluppo di **antimicrobici prioritari**¹³, il Capo III (articoli 40-43) prevede la possibilità di prorogare di 12 mesi la protezione dei dati per un medicinale autorizzato di questo tipo. Il beneficio (*voucher*) si ottiene sulla base di una valutazione scientifica dell'EMA, può essere utilizzato una sola volta, anche trasferendolo a un altro titolare di autorizzazione all'immissione in commercio (articolo 41). L'articolo 42 specifica le condizioni di validità e di revoca del *voucher*.

Nella citata relazione il Governo riconosce la necessità di misure idonee ad incentivare lo sviluppo di nuovi antimicrobici, ritiene tuttavia che il meccanismo proposto comporti per gli Stati membri **costi sproporzionati** rispetto all'effettiva possibilità, non dimostrata, di favorire tale sviluppo attraverso lo strumento del voucher, che non offrirebbe garanzie di accesso di tali medicinali in tutta l'Unione. In sintesi, ritiene il **voucher** uno **strumento** di finanziamento indiretto e **non trasparente**, i cui **costi** per i sistemi sanitari nazionali **non** sarebbero chiari né **quantificabili**.

Fase successiva all'autorizzazione

Il Capo IV (articoli 44 – 57) contiene norme relative **alla fase successiva all'autorizzazione** all'ammissione in commercio, relative tra l'altro a:

- 1) l'adozione di **restrizioni urgenti** per motivi di sicurezza o efficacia in caso di rischio per la sanità pubblica (articolo 44);
- 2) l'**aggiornamento dell'autorizzazione** al fine di tenere conto degli sviluppi scientifici e tecnologici (articolo 45);
- 3) la **variazione dell'autorizzazione** (articolo 47) e il suo **trasferimento** a un nuovo titolare (articolo 49);
- 4) l'individuazione di **autorità nazionali di sorveglianza** per la fabbricazione, l'importazione di farmaci e la farmacovigilanza (articoli 50 e 51);

¹³ L'articolo 40, par. 3, qualifica come "prioritari" gli antimicrobici per cui i dati preclinici e clinici confermano un beneficio clinico significativo in termini di resistenza antimicrobica e qualora il farmaco rappresenti una nuova classe di antimicrobici o abbia un meccanismo d'azione nettamente diverso da quello di altri antimicrobici autorizzati nell'UE o contenga una sostanza attiva non precedentemente autorizzata nell'UE che affronta un organismo multiresistente e un'infezione grave o potenzialmente letale.

- 5) il potere di **ispezione** dell'EMA anche in un paese terzo, su richiesta delle Autorità nazionali di sorveglianza (articolo 52) e al livello internazionale (articolo 53), e la realizzazione di attività di **audit** congiunto (articolo 54);
- 6) l'attivazione di procedure di **deferimento** (articolo 55) qualora si ritenga che il fabbricante o l'importatore di un farmaco abbiano cessato di adempiere gli obblighi posti dalla normativa UE. In tal caso la Commissione europea, previa consultazione dell'EMA, può adottare **misure provvisorie di applicazione immediata** (articolo 55, par. 3). Analogamente, ogni Stato membro può sospendere nel suo territorio l'impiego di un medicinale autorizzato "per proteggere la sanità pubblica o l'ambiente" (articolo 55, par. 4).

L'articolo 48 prevede in particolare che le **entità no-profit** possano richiedere il parere dell'Agenzia europea del farmaco sulle evidenze prodotte a supporto di una **nuova indicazione terapeutica**, tale da rispondere ad un'esigenza medica insoddisfatta, di un farmaco già autorizzato con altra indicazione.

In merito, il Governo sottolinea nella citata relazione che tali entità, per la minore familiarità con il processo regolatorio, dovrebbero essere adeguatamente sostenute nella fase di sviluppo anche con consulenza scientifica. Osserva inoltre che la norma non è chiara con riguardo alla responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Con riguardo ai poteri ispettivi attribuiti all'Agenzia europea del farmaco dall'articolo 52, il Governo pone in evidenza tra l'altro:

- la possibile riduzione delle ispezioni effettuate da parte degli Stati membri per conto dell'Agenzia europea del farmaco e conseguente riduzione delle remunerazioni versate dall'Agenzia alle autorità nazionali competenti;
- il possibile indebolimento delle autorità nazionali in favore di una centralizzazione dei compiti ispettivi in capo all'Agenzia europea;
- il rischio di potenziale contrasto tra le competenze dell'ispettorato dell'Agenzia europea e quelle degli Stati membri;
- il rischio di una diminuzione della capacità ispettiva e di risorse umane delle autorità nazionali.

Attività di sostegno

Nella **fase precedente all'autorizzazione** le istituzioni dell'Unione sono coinvolte in un'attività di sostegno normativo che prende la forma di (Capo V, articoli 58 – 62):

- 1) **consulenza scientifica** da parte dell'EMA (articolo 58) o del [gruppo di coordinamento](#) degli Stati membri per la valutazione delle tecnologie sanitarie (articolo 59) a favore di imprese o soggetti senza scopo di lucro.

Il gruppo di coordinamento degli Stati membri per la valutazione delle tecnologie sanitarie è stato istituito dall'articolo 3 del [regolamento \(UE\) 2021/2282](#) del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie. È composto da rappresentanti degli Stati membri (articolo 3) ed è incaricato di effettuare valutazioni e consultazioni scientifiche congiunte e di analizzare le tecnologie sanitarie emergenti con l'obiettivo di garantire che le attività congiunte eseguite siano puntuali e della massima qualità. Opererà in modo indipendente, imparziale e trasparente;

- 2) un **sostegno scientifico e normativo rafforzato** dell'EMA agli sviluppatori di medicinali prioritari (PRIME), ovvero che (articolo 60):
 - sulla base di evidenze preliminari possono rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta; sono medicinali orfani e possono rispondere a un'elevata esigenza medica insoddisfatta; sono considerati di grande interesse dal punto di vista della sanità pubblica, in particolare per quanto concerne l'innovazione terapeutica, o gli antimicrobici prioritari (par. 1);
 - prevengono, diagnosticano o trattano una malattia derivante da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero (par. 2);
- 3) una **raccomandazione scientifica** dell'Agenzia, previa richiesta di uno sviluppatore o di un'autorità competente nazionale, tesa a stabilire – per i prodotti in fase di sviluppo che potenzialmente rientrano nelle categorie sottoposte a autorizzazione UE - l'esatta natura di un prodotto farmaceutico (articolo 61).

Norme specifiche per alcune categorie di medicinali

Norme specifiche sono dedicate a (Capo VI, articoli 63 – 98):

- 1) **i medicinali orfani** (articoli 63 - 73). Si tratta di medicinali destinati alla diagnosi, prevenzione o trattamento di una condizione clinica potenzialmente letale o cronicamente debilitante qualora si dimostri che non più di cinque persone su 10.000 nell'Unione ne siano affette e non esistano metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzati dall'UE (articolo 63). La qualifica di medicinale orfano è concessa dall'EMA (articolo 64, par. 4) ed è valida per sette anni (articolo 66). Oltre a un contributo finanziario dell'UE (articolo 73) per questo tipo di farmaci è prevista un'**esclusiva di mercato** di durata compresa tra i cinque e i dieci anni (articoli 71 e 72), prorogabile di ulteriori dodici mesi (articolo 72). È istituito un **registro pubblico** di tali prodotti (articolo 67);
- 2) **i medicinali per uso pediatrico** (articoli 74 – 98). Per tali farmaci l'articolo 74 richiede la presentazione di un **piano di indagine** pediatrica (articoli 74 – 90), la cui approvazione ad opera dell'EMA è necessaria ai fini della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (articolo 92). L'articolo 93 istituisce una **premierità**, in termini di periodi di protezione dei dati e del mercato, in caso di rilascio di un'autorizzazione in commercio per uso pediatrico che comprenda i risultati di studi condotti sulla base di un piano di indagine debitamente approvato. Al fine di promuovere una ricerca di qualità, l'articolo 94 dispone che le sperimentazioni cliniche pediatriche condotte in paesi terzi siano inserite in una banca dati UE e l'articolo 95 incarica l'EMA di sviluppare una rete europea di rappresentanti di pazienti, accademici, sviluppatori di medicinali, sperimentatori e centri con conoscenze nell'esecuzione di studi nella popolazione pediatrica. Norme specifiche (articoli 96 e 97) introducono ulteriori incentivi alla ricerca e sgravi su tasse e contributi.

Con riguardo ai **medicinali orfani**, disciplinati dagli articoli 62-73, il Governo elenca nella citata relazione **numerose criticità** delle norme proposte. In particolare:

- la durata variabile dell'esclusiva di mercato, che potrebbe durare anche fino a 13 anni, contro i 12 della protezione massima attualmente prevista, comporterebbe tempi meno prevedibili per l'immissione in mercato di farmaci generici e biosimilari, con un conseguente minore accesso dei pazienti ed una spesa più elevata per i servizi sanitari nazionali;

- le disposizioni relative al beneficio significativo, nonché i criteri per definire le esigenze mediche insoddisfatte o altamente insoddisfatte, dovrebbero essere meglio definite;
- le norme proposte attribuirebbero un potere eccessivamente ampio all’Agenzia europea del farmaco e alla Commissione nella definizione di nuovi criteri per i farmaci orfani;
- l’assenza di previsioni riguardo alla possibilità di procedere in appello a seguito di pronunce negative.

Farmacovigilanza

Il Capo VIII (articoli 99 – 112) è dedicato alla **farmacovigilanza**. Accanto alla descrizione degli **obblighi per i titolari delle autorizzazioni** in commercio (articoli 99 e 100), la proposta di regolamento incarica l’EMA di istituire e gestire, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione:

- 1) una **rete di banche dati e elaborazione dati** ([Eudravigilance](#)) per raccogliere informazioni sulla vigilanza dei medicinali autorizzati nell’UE, ivi comprese le sospette reazioni avverse, e consentire alle autorità competenti di accedervi e condividerle. I relativi dati sono disponibili al pubblico in forma aggregata (articoli 101, 102);
- 2) un **archivio** per i rapporti periodici di aggiornamento e le relazioni di valutazione dei medicinali autorizzati (articolo 103);
- 3) un **portale web europeo dei medicinali** per la diffusione di informazione sui medicinali autorizzati o da autorizzare (articolo 104);
- 4) un **registro degli studi** per la valutazione del rischio ambientale relativi ai medicinali autorizzati (articolo 104, par. 3).

In merito alla banca dati Eudravigilance (art. 101), nella citata relazione del Governo si sottolinea che le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono attualmente raccolte dalla rete nazionale di farmacovigilanza.

Ulteriori aspetti della competenza dell’EMA vengono disciplinati dagli articoli da 107 a 112.

L’auspicio di promuovere l’**innovazione** e la **competitività** è alla base dell’istituzione (Capo IX, articoli 113 – 115) di uno **spazio di sperimentazione**

normativa¹⁴ (articolo 113). Può essere **istituito dalla Commissione europea** (su raccomandazione dell'EMA, che monitora anche a tal fine il settore dei medicinali emergenti, par. 3) sulla base di un piano specifico nei seguenti casi:

- 1) non sia possibile sviluppare il medicinale o la categoria di prodotti conformemente alle prescrizioni applicabili ai medicinali a causa di sfide scientifiche o normative derivanti dalle caratteristiche o dai metodi relativi al prodotto;
- 2) tali caratteristiche e metodi contribuiscano in modo positivo e distintivo alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale o della categoria di prodotti o forniscano un contributo importante all'accesso alle cure da parte dei pazienti.

Lo spazio di sperimentazione viene istituito, sulla base di una decisione di esecuzione della Commissione, per un **periodo di tempo limitato**. La sua attuazione è regolata in maniera dettagliata dalla decisione istitutiva ed è sottoposto alla **supervisione diretta delle autorità competenti degli Stati membri interessati**. L'articolo 114, par. 2, prevede esplicitamente che un medicinale sviluppato nel contesto di uno spazio di sperimentazione normativa può essere immesso in commercio solo se autorizzato a norma della proposta in esame.

Il Governo, nella citata relazione, ricorda che i dettagli applicativi di tale nuovo strumento normativo, che dovrebbe essere istituito dalla Commissione europea, saranno definiti in atti successivi e che è prevedibile un impatto, al momento non definibile e non quantificabile, sui **processi nazionali di rimborsabilità, definizione del prezzo e accesso al farmaco**. Sottolinea infine che gli **Stati membri non appaiono adeguatamente coinvolti** nella procedura di istituzione di tale spazio di sperimentazione normativa.

Sicurezza dell'approvvigionamento dei medicinali

Nel Capo X (articoli 116 – 134) la Commissione europea propone delle norme finalizzate a garantire la **sicurezza dell'approvvigionamento** dei medicinali. A

¹⁴ L'articolo 2, par. 2, n. 12 del documento in esame definisce lo spazio di sperimentazione normativa come "un quadro normativo nel cui contesto è possibile sviluppare, convalidare e sottoporre a prova in un ambiente controllato soluzioni normative innovative o adattate che facilitino lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali innovativi che possono rientrare nell'ambito di applicazione del presente regolamento, conformemente a un piano specifico e per un periodo di tempo limitato sotto vigilanza normativa".

tal fine si impone ai titolari delle autorizzazioni di immissioni in commercio – unionali o nazionali – di (articoli 116, 117 e 119):

- 1) **notificare** all’EMA o alle autorità nazionali competenti il proprio **intento** di cessare del tutto o sospendere temporaneamente la commercializzazione di un prodotto, di ritirare la propria domanda di autorizzazione o di interrompere la fornitura. Le informazioni da fornire a tal fine sono elencate nell’[Allegato IV](#) della proposta (articolo 116);
- 2) mettere in atto e tenere aggiornato un **piano di prevenzione delle carenze** per qualsiasi medicinale messo in commercio (articolo 117).

Su tale base le autorità competenti degli Stati membri (articolo 121) e l’EMA (per i farmaci autorizzati a livello UE, articolo 122) monitorano costantemente qualsiasi carenza, effettiva e potenziale (articolo 118).

In dettaglio, le autorità competenti degli Stati membri sono incaricate di segnalare all’EMA qualsiasi carenza di medicinale individuata come carenza critica nazionale (articolo 121, par. 1, lett c). L’Agenzia individua quindi i medicinali per i quali la carenza può essere risolta solo con un coordinamento a livello UE (articolo 122, par. 2), informa il [Gruppo direttivo per le carenze dei medicinali](#) (MSSG, si veda l’articolo 123) e adotta una serie di misure (dettagliate nell’articolo 122, par. 4) di monitoraggio, orientamento e supporto. In tale frangente l’Agenzia collaborerà con l’autorità competente dello Stato membro al fine di “monitorare costantemente la carenza critica” (articolo 124), raccogliendo informazioni e aggiornando il pubblico. Alla Commissione europea spetta, “se lo ritiene opportuno e necessario”, di attuare “misure pertinenti” (articolo 126).

Il [gruppo direttivo per le carenze dei medicinali](#) è stato istituito all’interno dell’EMA dall’articolo 3 del [regolamento \(UE\) 2022/123](#) del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 gennaio 2022 relativo a un ruolo rafforzato dell’Agenzia europea per i medicinali nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici. È composto da un rappresentante dell’Agenzia, un rappresentante della Commissione e un rappresentante designato per Stato membro. Svolge funzioni di supporto miranti a garantire una risposta efficace ai problemi di approvvigionamento di medicinali causati da grandi eventi o emergenze sanitarie pubbliche. Coordina inoltre le azioni urgenti all’interno dell’UE per gestire i problemi di fornitura di medicinali e le questioni relative alla loro qualità, sicurezza ed efficacia.

Con riferimento invece alla **sicurezza dell'approvvigionamento**, a seguito dell'individuazione dei **medicinali critici**¹⁵ in uno Stato membro ad opera dell'autorità competente, alla Commissione europea sono affidati, tra gli altri, i seguenti compiti:

- 1) adottare su proposta dell'MSSG, e successivamente aggiornare, un **elenco globale dei medicinali critici** al livello di Unione, destinato a essere pubblicato su un portale *web* a cura dell'EMA (articolo 131);
- 2) attuare, "se lo ritiene opportuno e necessario", le **misure pertinenti** per migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento. A titolo di esempio, l'articolo 134, par. 2, cita la possibilità di imporre ai soggetti pertinenti – tramite atti di esecuzione - obblighi in materia di scorte di emergenza dei principi attivi farmaceutici o di forme farmaceutiche finite.

Modifiche alla struttura dell'EMA

Il Capo XI (articoli 135 – 170) è destinato a sostituire il [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#), abrogato dalla proposta in oggetto, in quanto disciplina *ex novo* la **struttura ed il funzionamento dell' [Agenzia europea per i medicinali \(EMA\)](#)**¹⁶.

Accanto alle funzioni dell'Agenzia (articolo 138), con particolare riferimento ai pareri scientifici (articoli 139-141), si disciplina la **struttura** amministrativa dell'ente (Consiglio di amministrazione, Direttore e Vicedirettore esecutivo, Comitati e gruppi di lavoro, articoli 142 – 146) ed il suo **funzionamento** (articoli 147 – 152). Seguono le **disposizioni finanziarie** (articoli 154 – 156) e le ulteriori disposizioni che ne regolano l'operato (ad esempio responsabilità, privilegi, personale, articoli 157 – 169).

L'articolo 142 propone in particolare la semplificazione della struttura dell'Agenzia europea del farmaco attraverso la **riduzione** del numero **dei comitati scientifici** ai soli due principali: il Comitato per i medicinali per uso umano e il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Le competenze dei comitati restanti sarebbero affidate a gruppi di lavoro o *network* di esperti esterni.

¹⁵ L'articolo 2, par. 2, punto n. 13) definisce come segue il medicinale critico: "un medicinale la cui fornitura insufficiente determina danni gravi o rischi di danni gravi per i pazienti". Ai sensi dell'articolo 130 la metodologia per individuare i medicinali critici è elaborata dall'EMA.

¹⁶ Per maggiori dettagli sulla struttura dell'EMA si rinvia alla documentazione, predisposta dall'Ufficio per il rapporti con l'Unione europea della Camera dei deputati, "[Proposta di regolamento sulle tariffe e sugli oneri spettanti all'Agenzia europea per i medicinali \(COM\(2022\) 721\)](#)", febbraio 2023.

In merito, il Governo critica la proposta di eliminazione del Comitato per le terapie avanzate (CAT), sia per gli elementi di complessità e innovatività di tali farmaci che richiede competenze specifiche, sia per l'incremento progressivo del numero di procedure autorizzative registrato negli ultimi anni e atteso per il futuro. Ravvisa inoltre il rischio di una minore rappresentatività delle autorità nazionali competenti in seno all'Agenzia in favore di un maggiore coinvolgimento di esperti esterni.

L'articolo 170 incarica la Commissione di condurre una **valutazione periodica** dell'operato dell'Agenzia e dei progressi compiuti nel conseguimento dei suoi obiettivi.

Sanzioni

Le norme dedicate alle **sanzioni**, al livello nazionale e unionale sono contenute nel Capo XII, articoli 171 – 172.

La fissazione delle prime (articolo 171) è demandata agli Stati membri, che devono assicurarne l'effettività, la proporzionalità e la natura dissuasiva.

Quanto alle seconde, l'articolo 172 consente alla Commissione di irrogare al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio unionale **sanzioni pecuniarie**, sotto forma di ammende o di penalità di mora, in caso di mancato rispetto di uno degli obblighi associati alle autorizzazioni all'immissione in commercio contenuti nell'[Allegato II](#). Il par. 6 quantifica come segue l'ammontare delle sanzioni: ammenda fino al 5 per cento del fatturato nell'UE nell'esercizio contabile precedente la data della decisione in caso di intenzionalità o negligenza; fino al 2,5 per cento del fatturato medio giornaliero nell'Unione a titolo di penalità di mora in caso di perdurante, mancato adempimento.

L'*input* alla Commissione può provenire anche dall'EMA o dall'autorità competente di uno Stato membro (par. 3), con cui la Commissione può collaborare ai fini degli accertamenti (par. 7).

Il par. 9 individua la competenza giurisdizionale della Corte di giustizia dell'Unione europea sui ricorsi presentati contro le decisioni della Commissione.

Il par.10 contiene una **delega alla Commissione europea** per l'integrazione della norma in esame ai fini di specificare:

- 1) le procedure applicate dalla Commissione per irrogare **ammende o penalità di mora**, comprese le norme relative all'avvio della procedura, ai mezzi

istruttori, ai diritti di difesa, all'accesso al fascicolo, alla rappresentanza legale e alla riservatezza;

- 2) le ulteriori modalità dettagliate per **l'imposizione di sanzioni pecuniarie**, da parte della Commissione, a soggetti giuridici diversi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 3) le norme sulla **durata della procedura** e ai **termini di prescrizione**;
- 4) gli **elementi** che la Commissione deve prendere in considerazione quando irroga ammende e penalità di mora e ne stabilisce il livello nonché le condizioni e le modalità di riscossione.

Per ulteriori dettagli e considerazioni sul sistema di deleghe in generale e su questa specifica delega, si veda oltre.

Sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano

L'articolo 177 reca modifiche al vigente [regolamento](#) in materia di **sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano** allo scopo di introdurre la **valutazione del rischio ambientale** dei medicinali sperimentali che contengono o consistono in **organismi geneticamente modificati**.

In merito il Governo fa presente tra l'altro, nella richiamata relazione che:

- le nuove disposizioni impatterebbero in modo significativo sulle autorizzazioni rilasciate dall'Italia in materia di sperimentazioni cliniche;
- la valutazione da parte dell'Agenzia europea del farmaco intaccerebbe la **competenza degli Stati membri** in materia di sperimentazione clinica;
- nelle procedure per la valutazione del rischio ambientale la norma proposta accorda preferenza all'uso della **lingua inglese** a scapito del coinvolgimento degli Stati membri;
- la norma prevede l'obbligo della **copertura assicurativa** al rischio di **danno ambientale**, con conseguente **incremento dei costi delle sperimentazioni cliniche**.

BASE GIURIDICA, SUSSIDIARIETÀ E PROPORZIONALITÀ

Base giuridica

Per la proposta di direttiva ([COM\(2023\) 192](#)) e per la proposta di regolamento ([COM\(2023\) 193](#)) è individuata una duplice **base giuridica**:

- 1) l'articolo 114, par. 1, del TFUE, ai sensi del quale il Parlamento europeo (PE) e il Consiglio, deliberando secondo la **procedura legislativa ordinaria** e previa consultazione del Comitato economico e sociale, adottano le misure relative al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri che hanno per oggetto l'instaurazione e il funzionamento del **mercato interno**;
- 2) l'articolo 168, par. 4, lettera *c*), del TFUE: al fine di affrontare i problemi comuni di sicurezza, le misure che fissano parametri elevati di qualità e sicurezza dei **medicinali** e dei **dispositivi di impiego medico** sono adottate da PE e Consiglio sulla base della **procedura legislativa ordinaria**, previa consultazione di Comitato economico e sociale e Comitato delle regioni.

Sussidiarietà

La Commissione europea dichiara le proposte **conformi al principio di sussidiarietà** in termini di:

- 1) **necessità dell'intervento delle istituzioni dell'Unione**. Da un punto di vista formale, solo l'adozione di un nuovo atto giuridico unionale può modificare o abrogare le direttive e i regolamenti su cui incidono le proposte in esame. Da un punto di vista sostanziale, la Commissione europea argomenta che l'individuazione di parametri comuni di qualità, sicurezza e efficacia per l'autorizzazione di medicinali costituiscono una questione transfrontaliera di sanità pubblica, tale da poter essere regolamentata in maniera efficace solo a livello dell'UE;
- 2) **valore aggiunto per l'Unione**, in quanto l'introduzione di misure non coordinate da parte degli Stati membri potrebbe determinare distorsioni della concorrenza e ostacoli agli scambi di medicinali rilevanti per l'intera Unione. Inoltre, la proposta razionalizzazione e semplificazione potrebbe

ridurre gli oneri amministrativi per le imprese e migliorare l'efficienza e l'attrattiva del sistema.

Proporzionalità

La Commissione europea dichiara altresì le proposte conformi al **principio di proporzionalità** in quanto esse favoriscono l'azione nazionale, “che non sarebbe altrimenti sufficiente per conseguire tali obiettivi in modo soddisfacente”. Viene precisato che la riforma mantiene gli incentivi in quanto elemento fondamentale per l'innovazione, ma che questi “sono adattati per incoraggiare e ricompensare meglio lo sviluppo di prodotti in settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte e per affrontare meglio l'accesso tempestivo dei pazienti ai medicinali in tutti gli Stati membri”. La Commissione sottolinea infine come sia rispettata la competenza esclusiva degli Stati membri nell'erogazione dei servizi sanitari, in particolare avuto riguardo alle politiche e decisioni in materia di fissazione dei prezzi e rimborso.

Atti di esecuzione e atti delegati

Entrambe le proposte in oggetto contengono **rinvii a fonti di regolamentazione secondaria** dell'UE.

Atti delegati

L'articolo 175 della proposta di regolamento e l'articolo 215 della proposta di direttiva conferiscono inoltre alla Commissione europea il **potere di adottare atti delegati per un periodo di cinque anni, tacitamente prorogato per periodi di identica durata** a meno che il PE o il Consiglio esprimano la propria opposizione al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo (par. 2).

Si ricorda che ai sensi dell'**articolo 290 del TFUE** "un atto legislativo può delegare alla Commissione il potere di adottare **atti non legislativi di portata generale che integrano o modificano determinati elementi non essenziali dell'atto legislativo. Gli atti legislativi delimitano esplicitamente gli obiettivi, il contenuto, la portata e la durata della delega** di

potere. Gli **elementi essenziali** di un settore sono riservati all'atto legislativo e non possono pertanto essere oggetto di delega di potere"¹⁷.

Il controllo sugli atti delegati spetta al legislatore dell'Unione (Parlamento europeo e Consiglio), in considerazione del fatto che con la delega il legislatore medesimo ha conferito alla Commissione il potere di elaborare atti che avrebbe potuto adottare egli stesso.

L'art. 290, par. 2, prevede esplicitamente due specifiche forme di controllo, attivabili appunto da PE o Consiglio:

- 1) **diritto di revoca:** provvedimento eccezionale, che priva in maniera generale ed assoluta la Commissione del potere delegato e può essere motivato, ad esempio, dal sopraggiungere di elementi tali da rimettere in causa il fondamento medesimo della delega. L'articolo 175, par. 3, della proposta di regolamento e l'articolo 215, par. 3, della proposta di direttiva specificano che un'eventuale revoca può avvenire in qualsiasi momento e avrà effetto il giorno successivo alla pubblicazione della relativa decisione nella Gazzetta Ufficiale dell'UE o da altra data ivi specificata;
- 2) **diritto di obiezione** (o "opposizione"), censura specifica rivolta contro un atto preciso, che – ai sensi dell'articolo 175, par. 6, della proposta di regolamento e dell'articolo 215, par. 6, della proposta di direttiva – può essere espressa da uno dei legislatori entro il termine di due mesi, “prorogato di tre mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio” per quanto riguarda il regolamento, di “due mesi” per la direttiva.

Nell'aprile 2016 la questione degli atti delegati è stata oggetto di una **Convenzione d'intesa**, allegata al citato [Accordo interistituzionale "Legiferare meglio"](#). Anche al fine di arginare le ricorrenti accuse di eccessiva riservatezza del processo di formazione degli atti delegati, si è prevista: la partecipazione, all'elaborazione, di **esperti delegati dagli Stati membri** (articoli 4-7); la possibilità, per **Parlamento europeo e Consiglio**, di partecipare con i propri esperti (articolo 11); la divulgazione periodica degli **elenchi indicativi** degli atti delegati previsti (articolo 9).

Tra le numerose deleghe contenute nella **proposta di regolamento**, *alcune sembrano meritevoli di particolare approfondimento alla luce del disposto del TFUE, che esplicitamente vieta di incidere, tramite delega legislativa, su elementi essenziali del documento legislativo.* Si tratta, in particolare, delle deleghe conferite per:

¹⁷ La *ratio* di questo divieto è stata spiegata dalla Corte di giustizia dell'Unione europea nella sentenza dell'11 maggio 2017 relativa al caso [C-44/16](#): “la possibilità di delegare poteri prevista all'articolo 290 TFUE è diretta a consentire al legislatore di concentrarsi sugli elementi essenziali di una normativa nonché sugli elementi non essenziali sui quali esso ritenga opportuno legiferare, affidando tuttavia alla Commissione il compito di «integrare» determinati elementi non essenziali dell'atto legislativo adottato ovvero di «modificare» tali elementi nell'ambito di una delega conferita a quest'ultima” (par. 58).

- 1) modificare l'Allegato I, tenendo conto del progresso tecnico e scientifico, avendo così la possibilità di **modificare i medicinali da sottoporre alla procedura centralizzata di autorizzazione** (articolo 3, par. 5);
- 2) definire le categorie di medicinali a cui può essere rilasciata **un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata** (articolo 19, par. 8, lettera a);
- 3) integrare la proposta di regolamento individuando le procedure applicate dalla Commissione per irrogare **ammende o penali di mora**, comprese le norme relative all'avvio della procedura, i mezzi istruttori, i diritti di difesa, l'accesso al fascicolo, la rappresentanza legale e la riservatezza; ulteriori modalità dettagliate per l'imposizione di sanzioni pecuniarie, da parte della Commissione, a soggetti giuridici diversi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; norme sulla **durata della procedura** e ai **termini di prescrizione** (articolo 172, par. 10, lettere da a) a c). Gli atti delegati della Commissione andrebbero quindi a incidere direttamente sui diritti fondamentali dei cittadini, consentendo di imporre sanzioni a diversi tipi di soggetti e disciplinando aspetti quali il diritto di difesa e la riservatezza.

Si segnala che sul tema dell'individuazione degli elementi essenziali dell'atto legislativo (**indeterminatezza della portata delle deleghe di potere**) si sono espressi a più riprese sia la Corte di giustizia europea sia il Tribunale. Con **giurisprudenza costante**¹⁸, i massimi organi giurisdizionali dell'Unione hanno stabilito che "nell'accertare quali siano gli elementi di una materia che devono essere qualificati come essenziali non ci si deve basare sulla sola valutazione del legislatore dell'Unione, bensì su elementi oggettivi che possano essere sottoposti a sindacato giurisdizionale", tenendo conto "delle caratteristiche e delle peculiarità del settore in esame". In generale, rientrano in questa categoria "le disposizioni la cui adozione richiede scelte politiche rientranti nelle responsabilità proprie del legislatore dell'Unione" e quelle che "permettono ingerenze (...) incisive nei diritti fondamentali delle persone coinvolte"¹⁹.

¹⁸ Si vedano tra le altre, in questo senso, le sentenze: [del 5 settembre 2012](#) relativa alla [causa 355/10 \(par. 65, 67, 68 e 77\)](#), [del 26 luglio 2017 \(C-696/15, par. 77 – 78\)](#), [dell'11 maggio 2017 \(C-44/16, par. 61, 62\)](#), [del 16 marzo 2022 \(T684/19, par. 137, 138\)](#), [del 1° marzo 2023 \(T-324/21, par. 80-82\)](#).

¹⁹ L'Ufficio dei rapporti con le istituzioni dell'Unione europea del Senato della Repubblica aveva avviato un'autonoma riflessione su quali elementi si dovessero ritenere "essenziali", ad esito della quale aveva ritenuto di segnalare come lesive dell'art. 290 del TFUE le deleghe che insistevano su: 1) definizioni, in quanto individuano l'ambito stesso di applicazione dell'atto; 2) individuazione di comportamenti che

Si ricorda che a seguito dell'entrata in vigore del trattato di Lisbona le Commissioni permanenti del Senato e della Camera hanno in più occasioni evidenziato, nelle proprie risoluzioni, **elementi di criticità** relativi a deleghe di portata indeterminata, che andavano ad incidere su elementi essenziali del documento legislativo in via di approvazione.

Per quanto riguarda il **Senato**, nel gennaio 2013 l'eccessiva ampiezza della delega è stato uno dei motivi alla base dell'adozione di un **parere motivato sulla sussidiarietà** da parte della 12^a Commissione permanente (Igiene e sanità) del Senato della Repubblica (si veda la risoluzione di cui al [Doc XVIII, n. 183](#) della XVI Legislatura). Nelle osservazioni formulate dalla 14^a Commissione permanente sul predetto documento si legge che "la previsione di deleghe sugli elementi essenziali (...) configura, all'interno della competenza dell'Unione (...), un eccessivo ed ingiustificato conferimento di potere alla Commissione, tale da configurare un **eccesso di disproporzionalità federale** rispetto all'autonomia normativa degli Stati membri e ledere le competenze ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del Trattato sull'Unione europea (...). In altre parole, appurata la competenza dell'Unione a legiferare (...), appare ingiustificato e lesivo delle competenze degli Stati membri un intervento autonomo della Commissione che non risponde ai criteri di necessità e valore aggiunto". Ulteriori pareri motivati delle Commissioni permanenti del Senato basati sull'indeterminatezza della portata hanno avuto luogo nel 2017 ([Doc XVIII, n. 185](#) della XVII Legislatura, 1° marzo 2017, 9^a Commissione permanente, Agricoltura e produzione agroalimentare) e nel 2023 (Doc [XVIII-bis, n. 6](#) della XIX Legislatura, 19 aprile 2023).

Per quanto riguarda la **Camera dei deputati**, i documenti approvati dalla **Commissione politiche dell'UE nella legislatura in corso**, in esito alla verifica di conformità di progetti legislativi UE con il principio di sussidiarietà, hanno sottolineato in modo pressoché sistematico le forti criticità discendenti dal ricorso ad atti delegati ed esecutivi ai fini della definizione di elementi della disciplina normativa di particolare delicatezza e rilevanza. Ciò anche in relazione al rispetto del richiamato dettato degli articoli 290 e 291 del TFUE.

costituiscono illecito, penale o amministrativo; 3) obblighi posti in carico a persone fisiche o giuridiche; 4) sanzioni, a qualsiasi titolo comminate. Si rileva come nei punti da 2) a 4) la valutazione dell'Ufficio sia coincidente con quella della Corte, in quanto gli ambiti ivi individuati "permettono ingerenze (...) incisive nei diritti fondamentali delle persone coinvolte". Per una ricostruzione più dettagliata degli scambi intercorsi tra Senato della Repubblica e Commissione europea in merito agli atti delegati, si rinvia alla [Scheda di valutazione n. 49/2013](#), curata nel luglio 2013 dall'Ufficio dei rapporti con le istituzioni dell'Unione europea del Senato della Repubblica.

Atti di esecuzione

Gli articoli 173 della proposta di regolamento e 214 della proposta di direttiva regolano la possibilità, per la Commissione europea, di adottare atti di esecuzione.

Nella forma di atto di esecuzione sono destinate ad essere assunte, tra le altre, la decisione della Commissione relativa **all'autorizzazione all'immissione in commercio** (articolo 13, par. 1, della proposta di regolamento) e le misure riguardanti **il formato e il contenuto delle trasmissioni elettroniche** da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, come dettagliato nell'articolo 174 della proposta di regolamento.

Con riferimento alle **competenze di esecuzione** attribuite alla Commissione dalla proposta di direttiva si segnalano, fra gli altri: l'articolo 2 (per cui la Commissione dovrà adottare atti di esecuzione in relazione all'approvazione di "medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera"); l'articolo 83 (in base al quale, "sulla base dell'esperienza degli Stati membri e delle parti interessate", la Commissione potrà adottare misure di esecuzione relativamente agli aspetti procedurali della proroga del periodo di protezione normativa dei dati)²⁰; l'articolo 112 (sulla base del parere del Comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione dovrà adottare, mediante atti di esecuzione, decisioni destinate agli Stati membri riguardanti le autorizzazioni all'immissione in commercio oggetto di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza); l'articolo 122 (relativamente alle attività di farmacovigilanza); l'articolo 139 (relativamente all'elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni da utilizzare in medicinali tradizionali di origine vegetale, che la Commissione dovrà elaborare, tenuto conto del progetto di elenco elaborato dal Gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale); l'articolo 190 (la Commissione potrà adottare atti di esecuzione che stabiliscano i principi applicabili al sistema di sorveglianza, alle ispezioni congiunte di più Stati membri, alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione).

Gli atti di esecuzione sono disciplinati dall'art 291, par. 1, del TFUE il quale esordisce attribuendo agli Stati membri la competenza ad adottare le misure di diritto interno necessarie per l'attuazione degli atti giuridicamente vincolanti dell'Unione. Quando però si dovessero rendere necessarie condizioni uniformi di esecuzione nell'intera UE, gli atti stessi "conferiscono competenze di esecuzione alla Commissione o, in casi specifici debitamente motivati (...), al

²⁰ Peraltro, l'articolo 84 prescrive che l'EMA contatti la Commissione quando adotta orientamenti scientifici sui "medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta".

Consiglio" (art. 291, par. 2). Agli Stati membri spetta il controllo sull'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione per opera di un **Comitato, composto da rappresentanti degli Stati membri e presieduto dalla Commissione.**

Le modalità di lavoro dei Comitati sono state disciplinate nel [regolamento \(UE\) n. 182/2011](#), che individua due diverse procedure:

- 1) **procedura consultiva** (articolo 4). Il comitato esprime un parere, che la Commissione dovrà tenere "nella massima considerazione". La votazione è solo eventuale;
- 2) **procedura di esame** (articolo 5). Il Comitato esprime il proprio parere a maggioranza qualificata; qualora la Commissione europea decida di discostarsene, è previsto il rinvio dell'atto ad un Comitato di appello per una nuova delibera (articolo 6).

Nel caso di specie, il compito di fornire assistenza alla Commissione è affidato al **Comitato permanente per i medicinali per uso umano** (articolo 173, par. 1, della proposta di regolamento, articolo 214 della proposta di direttiva), il quale dovrà adattare a tal fine il proprio regolamento interno (articolo 173, par. 4 della proposta di regolamento, articolo 214, par. 5 della proposta di direttiva). I lavori del Comitato si svolgeranno secondo la **procedura di esame.**