



Il Presidente

**All'On. Ugo Cappellacci Presidente XII Commissione della Camera dei Deputati,
All'On Luciano Ciocchetti Vice Presidente XII Commissione della Camera dei Deputati,
A tutti i componenti della XII Commissione della Camera dei Deputati**

Oggetto: Audizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco presso la XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati

Illustrissimi Signori Deputati,

impegni istituzionali di rilievo internazionale assunti in precedenza non mi consentono di essere presente. Considerata l'importanza della proposta oggetto dell'audizione odierna, ritengo doveroso portare all'attenzione del Parlamento il contributo dell'Agenzia che ho l'onore di presiedere.

Il regolamento/direttiva 2023/0131/0132, con annessa nota allegati 192/1-8, è un articolato documento che costituisce una risposta olistica alle sfide attuali della politica farmaceutica. Essa mira in particolare a rispondere ad alcune delle attuali criticità emerse in ambito EU quali:

1. le carenze di medicinali e principi attivi; 2. la pandemia silente dovuta all'antimicrobico-resistenza; 3. la sfida posta dall'innovazione tecnologica in ambito biomedico-farmaceutico; 4. il tumultuoso arrivo sul mercato internazionale di farmaci altamente innovativi e di prodotti medicinali per terapie avanzate in ambito di patologie genetiche, oncologiche cronico-degenerative che pongono inevitabili problemi di sostenibilità economica. Le azioni legislative e non legislative previste dal regolamento/direttiva interagiscono tra loro per conseguire l'obiettivo generale di garantire l'approvvigionamento dell'UE di medicinali sicuri e a prezzi accessibili e di sostenere gli sforzi di innovazione dell'industria farmaceutica della EU. La revisione della legislazione farmaceutica è fondamentale ai fini del conseguimento di tali obiettivi con lo scopo dichiarato di 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; 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 la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa; migliorare la sostenibilità dei medicinali dal punto di vista ambientale.

AIFA accompagna con favore l'iniziativa della Commissione europea per un aggiornamento della normativa in materia di farmaco, tenuto anche conto dei profondi cambiamenti registrati negli ultimi anni nel settore in termini di progresso scientifico e tecnologico, di sviluppo della produzione e del mercato e di evoluzione dei bisogni di salute della popolazione.

L'Agenzia condivide, altresì, gli ambiziosi obiettivi delle proposte in questione, coerenti con la *mission* dell'Amministrazione.

Si esprime, al contempo, preoccupazione per alcuni elementi contenuti nella proposta che, se non adeguatamente attenzionati già da queste fasi iniziali dell'*iter* di adozione dei provvedimenti in questione, potrebbero rappresentare in futuro delle criticità.

Nel rinviare, più in dettaglio, all'allegato documento che verrà illustrato dal Sostituto del Direttore generale, nel corso di analogo audizione presso il Senato della Repubblica, calendarizzata per la giornata di domani, evidenzio come la fase negoziale che si svolgerà nei prossimi mesi a livello europeo dovrà garantire il miglior equilibrio tra finalità tra di loro non facilmente conciliabili quali una effettiva accessibilità economica dei farmaci, la promozione di innovatività e di investimenti in ricerca e sviluppo da parte dell'industria nonché la disponibilità dei prodotti e delle materie prime sul territorio italiano ed europeo.

Augurando a lor signori un proficuo lavoro e scusandomi per l'impossibilità odierna a partecipare alla seduta della Camera, porgo i miei più rispettosi saluti.

Roma, 22 novembre 2023





Il Presidente

**Report audizione del Presidente dell’Agenzia italiana del farmaco presso la 12a Commissione “Affari sociali” della Camera dei Deputati, in merito agli Atti Comunitari COM (2023)192 e COM (2023) 193 (Revisione della legislazione farmaceutica europea).
Roma, 23 novembre 2023**

Buongiorno a tutti.

Ringrazio il Presidente per la parola e tutti i componenti della Commissione per aver offerto ad AIFA la possibilità di far conoscere le proprie valutazioni in merito alle proposte presentate dalla Commissione europea per una revisione della normativa europea in materia di farmaco.

Preliminarmente, ritengo utile fornire alcuni aggiornamenti sull’iter amministrativo al quale AIFA sta partecipando presso le istituzioni europee.

Il 16 novembre u.s. si è tenuto presso il Consiglio UE un incontro preliminare del Gruppo di lavoro farmaceutici, per la presentazione da parte della Commissione europea del pacchetto farmaceutico e revisione della legislazione farmaceutica.

In tale ambito, in particolare, la Commissione europea ha illustrato la propria valutazione di impatto della nuova normativa, così come richiesto da più Stati membri.

Il documento, che viene consegnato all’Ufficio di segreteria (allegato 1), è attualmente all’esame delle strutture tecniche di AIFA e supporta le scelte della Commissione europea focalizzando la propria attenzione sui seguenti punti:

- incentivi selettivi all’industria (data protection e vouchers)
- carenze e sicurezza degli approvvigionamenti
- accessibilità dei farmaci sul territorio dell’Unione
- competitività del quadro normativo di riferimento
- antimicrobico resistenza
- ambiente

Ciò premesso, va ricordato come l’Agenzia veda con estremo favore l’iniziativa della Commissione per un aggiornamento della normativa europea in materia di farmaco, tenuto anche conto dei profondi cambiamenti registrati negli ultimi anni nel settore, in termini di progresso scientifico e tecnologico, di sviluppo della produzione e del mercato e di evoluzione dei bisogni di salute della popolazione.

L’Agenzia è altresì fortemente in linea con gli ambiziosi obiettivi delle proposte in questione, coerenti con la mission dell’Amministrazione, che, si rammenta, possono essere così sintetizzati:

- **semplificare e razionalizzare le procedure**

- **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**
- **garantire che i pazienti in tutta l'UE possano accedere tempestivamente e in modo equo ai medicinali**
- **migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento**
- **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".**

È evidente che la fase negoziale che verrà svolta nei prossimi mesi a livello europeo dovrà garantire il miglior equilibrio tra finalità tra di loro non facilmente conciliabili, quali una effettiva accessibilità economica dei farmaci, la promozione di innovatività e di investimenti in ricerca e sviluppo da parte dell'industria nonché la disponibilità dei prodotti e delle materie prime sul territorio italiano ed europeo.

Non è un caso che sulla necessità di tale equilibrio hanno già espresso le proprie preoccupazioni quasi tutti gli Stati membri.

Tenuto conto dell'ampiezza delle proposte della Commissione, l'Agenzia, rinviando da un punto di vista analitico a quanto rappresentato dagli uffici competenti nella Relazione alle Camere ai sensi dell'articolo 6 della legge n. 234 del 2012, intende evidenziare in questa sede alcuni aspetti della proposta della Commissione che, ad avviso di chi parla, potrebbero costituire delle criticità se non adeguatamente attenzionati.

1. Rimodulazione della durata della data protection e della market exclusivity

La riduzione generale di due anni del periodo previsto per la data protection - dagli attuali 8 anni a 6 anni - dei nuovi farmaci preoccupa in quanto, sebbene la proposta sia meritoriamente finalizzata ad assicurare un accesso più rapido al mercato da parte dei farmaci generici e dei bio-similari, con benefici in termini di sostenibilità economica del sistema e di disponibilità di farmaci sul territorio, la stessa potrebbe avere un effetto disincentivante in termini di propensione dei privati ad investimenti in ricerca e sviluppo e comportare, nei confronti dell'industria, una minore attrattività dello spazio europeo rispetto ad altre aree del Mondo.

Inoltre, il nuovo sistema modulare proposto, che consente un prolungamento selettivo della data protection e della market exclusivity, pur condivisibile nel suo obiettivo di introdurre un meccanismo condizionale per premiare i farmaci più "meritori" da un punto di vista dell'interesse pubblico, appare caratterizzato da una complessità ed imprevedibilità che potrebbero avere un impatto negativo dal punto di vista della uniforme gestione dell'istituto nei singoli Stati, con conseguente incertezza delle situazioni giuridiche sia per le istituzioni pubbliche che per gli

operatori privati. La proposta, dal punto di vista dell'AIFA, nell'attuale formulazione porterebbe ad un aumento degli oneri amministrativi e del contenzioso in materia.

2. Vouchers di esclusività trasferibile per farmaci antibiotici innovativi

In merito alla proposta di introduzione di vouchers per promuovere la disponibilità di farmaci antibiotici efficaci contro l'antimicrobico resistenza, la valutazione di AIFA, che peraltro sembrerebbe condivisa da un'ampia maggioranza nell'ambito del citato Gruppo di lavoro del Consiglio UE, è di forte preoccupazione per i potenziali aspetti distorsivi che la trasferibilità dell'incentivo, non adeguatamente regolata dall'autorità pubblica, potrebbe produrre ove la cessione avvenisse a favore di farmaci particolarmente costosi, critici o carenti, con compromissione dell'interesse pubblico al contenimento della spesa farmaceutica e alla disponibilità dei medicinali, soprattutto quelli a più alto valore terapeutico.

Peraltro, la previsione di un numero estremamente limitato di voucher erogabili, pari a 10 in 15 anni, mette in dubbio l'efficacia dello strumento per orientare effettivamente le scelte imprenditoriali dei produttori.

3. Riduzione del numero dei Comitati Scientifici dell'EMA

La proposta di revisione della Commissione europea prevede la riduzione del numero dei Comitati Scientifici dell'EMA che formulano raccomandazioni indipendenti sui medicinali per uso umano sulla base di una valutazione scientifica globale dei dati. È previsto il mantenimento di solamente due dei cinque comitati: il Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). I restanti Comitati (Comitato per le terapie avanzate - CAT, Comitato per i medicinali ad uso pediatrico - PDCO, Comitato per i medicinali a base di erbe - HMPC, Comitato per i prodotti medicinali orfani - COMP) saranno ridimensionati a Working Group/Working Parties/Network di esperti esterni con il compito di fornire le competenze specifiche necessarie per la valutazione di procedure centralizzate previste come obbligatoria per specifiche classi di medicinali (derivanti da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, designati orfani, contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di specifiche e definite patologie).

A fronte di un'auspicata semplificazione delle attività regolatorie coordinate da EMA e realizzate in rete con le autorità competenti di ciascuno Stato membro, è importante sottolineare che, in particolare per quanto riguarda le terapie avanzate e i medicinali ad uso pediatrico, gli aspetti ultra-specialistici, la complessità degli argomenti e il numero elevato di procedure determinano la necessità di professionalità scientifiche, tecniche e regolatorie ad elevata specializzazione, che dovranno essere reperite nei Working Group/Working Parties/Network di esperti esterni. Non è chiara al momento la modalità di consultazione di questi gruppi, così come non lo è la composizione, anche in termini di garanzie di rappresentatività dei singoli Stati membri, di uno specifico Working Party sulle terapie avanzate; questo rende difficile la valutazione di una efficace ed efficiente operatività della proposta.

Il Regolamento, a compensazione parziale della abrogazione dei Comitati Scientifici, prevede anche che il CHMP esprima, tramite i suoi membri, tutte le competenze necessarie per la valutazione di procedure centralizzate e ciò dovrebbe realizzarsi anche attraverso un coordinamento degli Stati membri relativamente all'expertise dei rappresentanti designati. Oltre alle difficoltà pratiche di questa previsione normativa, che limiterebbe anche in parte la selezione dei rappresentanti da parte degli Stati membri, costretti a limitare alle specifiche expertise al

momento necessarie al CHMP, esiste il rischio che singoli Stati membri, attraverso i loro rappresentanti, assumano un ruolo preponderante nelle specifiche aree di competenza.

In conclusione, sebbene la semplificazione ottenibile attraverso la riduzione del numero dei Comitati sia auspicabile, rimane importante garantire la rappresentatività e la partecipazione di tutti gli Stati membri nella fase istruttoria, anche attraverso i Working Parties, il cui ruolo necessariamente sarà più rilevante rispetto alla situazione attuale.

Al riguardo si rappresenta che il componente per l'Italia in seno al Comitato per i prodotti medicinali a uso umano - CHMP, prof. Paolo Gasparini, ha predisposto un apposito documento, condiviso con l'Agenzia, che viene consegnato all'Ufficio di Segreteria della Commissione (allegato 2), nel quale, tra l'altro, si esaminano alcune proposte di modifica al procedimento autorizzativo, le misure di supporto al riposizionamento terapeutico (Repurposing) di medicinali già autorizzati e il potenziamento del Environmental Risk Assessment (ERA).

4. Centralizzazione dell'attività ispettiva

La creazione di un ispettorato centrale in seno all'EMA - che si affianca alla competenza ispettiva dei Singoli Stati membri - dal punto di vista dell'AIFA potrebbe determinare un indebolimento del network europeo delle autorità nazionali competenti in materia di ispezioni e la possibile diminuzione della capacità ispettiva delle stesse, con conseguente depauperamento di expertise e risorse ed è pertanto fonte di preoccupazione dell'Agenzia. La proposta potrebbe peraltro dare luogo a sovrapposizioni o contrasti tra gli Stati membri e l'Agenzia europea.

5. Riduzione delle tempistiche per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata

La riduzione della durata delle procedure di approvazione dei medicinali da 210 giorni a 180 giorni, rappresenta una criticità per l'AIFA, non essendo suddetta tempistica apparentemente coordinata con quella prevista dal Regolamento HTA n. 2021/2282 per le valutazioni cliniche congiunte e determinando pertanto un'eccessiva riduzione del tempo disponibile per tali valutazioni.

6. Regulatory Sandbox (spazio di sperimentazione normativa)

La proposta introduce un nuovo strumento che consente di disegnare un percorso ad hoc per lo sviluppo e l'autorizzazione di prodotti medicinali, che non sono aderenti ai requisiti normativi vigenti (innovativi o borderline). L'istituzione di uno spazio di sperimentazione normativa è attuata attraverso una decisione della Commissione, adottata mediante atti di esecuzione, tenendo conto della raccomandazione dell'EMA e del 'sandbox plan', che contiene le caratteristiche del prodotto, le motivazioni del ricorso alla sandbox, le misure necessarie per il controllo e la mitigazione del rischio, la durata della sandbox e l'indicazione della normativa che non può essere rispettata.

Ad avviso dell'AIFA - nonostante questo strumento introduca flessibilità per facilitare lo sviluppo e l'accesso a prodotti innovativi, per i quali il mondo regolatorio non ha ancora sviluppato strumenti normativi e linee guida adeguati, rispondendo agli obiettivi di rendere la cornice normativa 'future proof' e favorendo l'innovazione ed il suo accesso tempestivo ai

pazienti – la proposta normativa appare poco dettagliata, rimandando molta della disciplina agli atti di esecuzione, e sembra non garantire un adeguato coinvolgimento degli Stati membri nella procedura di individuazione dei criteri di istituzione di una regulatory sandbox. Inoltre, si ravvisa la necessità per l’Agenzia di dotarsi di personale con competenze adeguate in ambiti innovativi e di ipotizzare percorsi di accesso o misure specifiche che tengano conto della suddetta flessibilità.

7. Produzione di medicinali in siti decentrati

Contrariamente a quanto previsto dalla normativa attuale - ai sensi della quale tutti i siti che effettuano fasi di produzione/importazione di medicinali sono soggetti alla supervisione da parte dell’autorità competente e al possesso della relativa autorizzazione – la proposta introduce delle procedure di registrazione (e non di autorizzazione) per i siti decentrati di produzione e controllo dei medicinali, senza circoscriverle a produzioni specifiche e senza indicare criteri specifici per definire le caratteristiche di tali siti decentrati.

Poiché la proposta non prevede l’obbligo di sottoporre i siti decentrati ad ispezione e assoggetta questi ultimi alla responsabilità della persona qualificata del sito centrale, l’attuale formulazione della disciplina normativa relativa ai siti decentrati è fonte di preoccupazione dell’Agenzia, potendo determinare un abbassamento del livello di controllo sulla produzione dei medicinali. A ciò si aggiunge che la disciplina dei siti decentrati potrebbe prestarsi ad uso distorto, potendosi verificare fattispecie in cui il sito centrale svolge un’attività minore (es. confezionamento secondario) mentre il sito decentrato, situato in un altro Stato membro, effettua le fasi di produzione, senza essere Stato autorizzato né ispezionato dall’autorità competente ma solo registrato.

8. Disponibilità e sicurezza dell’approvvigionamento di medicinali

Per quanto concerne la disciplina recata in materia di carenze, si ritiene, anche sulla base dell’esperienza nazionale, che l’estensione del termine per la comunicazione preventiva, fino a 6 mesi, relativa alla decisione di sospendere temporaneamente la commercializzazione di un medicinale ovvero all’interruzione temporanea della avente una durata prevista superiore a due settimane, appare poco coerente con le dinamiche organizzative delle aziende farmaceutiche e conseguentemente non completamente idoneo a consentire all’AIFA un’adeguata gestione degli stati di carenza.

9. Modifiche alla normativa in materia di sperimentazioni cliniche

Per quanto riguarda la disciplina delle sperimentazioni cliniche, si segnala che la proposta normativa introduce l’obbligo in capo al promotore di una sperimentazione clinica di presentare una valutazione del rischio ambientale dei medicinali sperimentali per uso umano che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati (OGM). A parere dell’AIFA, la valutazione da parte del CHMP del rischio ambientale dei medicinali sperimentali che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, nel contesto della valutazione di una sperimentazione clinica, potrebbe intaccare la competenza degli Stati membri in materia di sperimentazione clinica, così come prevista dal regolamento (UE) n. 536/2014. Inoltre, non

appare chiara l'interazione tra lo Stato membro di riferimento della sperimentazione clinica e il CHMP nella valutazione del rischio ambientale. La proposta, così come formulata, determinerebbe pertanto un impatto significativo sulle autorizzazioni rilasciate in materia di sperimentazioni cliniche dall'Italia anche in termini di incremento della complessità del sistema autorizzativo delle sperimentazioni.

Inoltre, l'estensione dell'obbligo della copertura assicurativa (garanzia o meccanismi analoghi) anche al rischio che si verifichi un danno ambientale, determinerebbe ulteriori oneri e un incremento dei costi delle sperimentazioni cliniche in Europa.

È importante evidenziare come diverse novità tra quelle proposte dalla Commissione comporteranno un accrescimento dei compiti dell'Agenzia e dei carichi di lavoro delle diverse strutture coinvolte. Si pensi, ad esempio, alla riduzione dei termini procedurali, alle attività finalizzate alla riduzione dell'impatto ambientale dei medicinali (Environmental Risk Assessment – ERA), alle misure di contrasto al fenomeno delle carenze, alla gestione amministrativa e del contenzioso in materia di incentivi cd. “modulari”, alle modifiche dei procedimenti autorizzativi o agli adeguamenti procedurali continui derivanti all'applicazione del nuovo istituto delle sand-box.

È quindi facilmente prevedibile che la revisione normativa in corso dovrà essere sostenuta attraverso l'acquisizione e formazione di competenze professionali multidisciplinari e mediante un potenziamento delle risorse umane a disposizione delle autorità nazionali competenti.

Tale aspetto, che imporrà una successiva riflessione nell'ambito della normativa nazionale di recepimento, si innesta su una situazione più generale di carenza di risorse umane che si registra per l'AIFA, aggravata dalla necessità di attuazione delle ulteriori funzioni attribuite all'Agenzia a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento (UE) 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, del Regolamento (UE) 2022/123 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, del Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e del Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20 della Commissione recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014 nonché del Regolamento (UE) 2017/745 in materia di dispositivi medici e relative sostanze ancillari.

Le citate normative, infatti - e le relative disposizioni nazionali attuative già in vigore - nel prevedere nuovi e ulteriori compiti a carico dell'Agenzia, peraltro già sottodimensionata rispetto alle analoghe autorità regolatorie europee, non hanno contestualmente provveduto ad un corrispondente rafforzamento della stessa, con inevitabili difficoltà nello svolgimento delle attività finalizzate alla tutela della salute pubblica.

È quindi cruciale, se l'Italia vuole disporre di idonei strumenti interni di accompagnamento della nuova normativa europea in materia di farmaco e contribuire a raggiungere gli ambiziosi obiettivi che questa si prefigge, che a tale situazione venga posto rimedio attraverso un adeguato potenziamento degli organici dell'Agenzia.

In sintesi, la valutazione di Aifa sull'iniziativa della Commissione è, in linea generale, positiva, ma sussistono molte criticità e preoccupazioni solo parzialmente richiamate in questa sede.

Si auspica, quindi, che la fase di negoziazione che si è recentemente avviata presso il Consiglio UE, presso il quale è programmata una prossima riunione del competente Working Group l'11 dicembre p.v. per la presentazione da parte della Commissione delle novità della proposta in

materia di farmaci orfani e pediatrici, possa aiutare a raggiungere il delicato equilibrio tra interessi parimenti meritevoli di tutela ma, a volte, potenzialmente in contrasto tra di loro. L'Agenzia rimane ovviamente a disposizione per eventuali approfondimenti tecnici tematici che codesta Commissione dovesse ritenere utili ai fini delle proprie valutazioni.

Memoria in merito agli Atti Comunitari COM(2023)192 e COM (2023) 193 sulla proposta di Direttiva e di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le Direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE richiesta dalla 10a Commissione "Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale" del Senato della Repubblica

Professor Paolo Gasparini

Membro italiano del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e Rappresentante dei clinici presso il Comitato per le Terapie avanzate (CAT) dell'European Medicine Agency (EMA)

Premessa

Gli Atti Comunitari COM(2023)192 e COM (2023) 193 comprendono le seguenti due proposte di revisione della legislazione farmaceutica del Parlamento Europeo e del Consiglio:

a) **La Proposta di Regolamento**, che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), abrogando i) il Regolamento n.726/2004 (autorizzazione dei medicinali e istituzione dell'Agenzia europea per i medicinali); ii) il Regolamento n. 141/2000 (medicinali orfani); iii) il Regolamento n. 1901/2006 (medicinali pediatrici)*, e modificando in alcune parti i) il Regolamento n. 1394/2007 (medicinali per terapie avanzate); ii) il Regolamento n. 536/2014 (sperimentazione clinica).

b) **La Proposta di Direttiva** sostituisce integralmente i) la Direttiva 2001/83 (medicinali per uso umano); ii) la Direttiva 2009/35 (sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione). Inoltre, comprende alcuni articoli residuali del citato Regolamento 1901/2006* che non sono confluiti nella Proposta di Regolamento.

Gli obiettivi principali, ampiamente condivisibili, a cui mira la revisione comprendono i seguenti punti:

- Garantire che tutti i pazienti in tutta l'UE abbiano un accesso tempestivo ed equo a farmaci sicuri, efficaci e convenienti
- Migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento dei medicinali e garantire che siano disponibili per i pazienti, indipendentemente da dove vivono nell'UE
- Continuare a offrire un ambiente attraente e favorevole all'innovazione per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa
- Rendere i farmaci più sostenibili dal punto di vista ambientale
- Affrontare la resistenza antimicrobica (AMR) e la presenza di prodotti farmaceutici nell'ambiente attraverso un approccio One Health.

In merito alla valutazione delle specifiche proposte contenute negli Atti Comunitari COM(2023)192 e COM (2023) 193, si specifica che tale attività è stata effettuata in concerto con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). In particolare, relativamente agli approfondimenti riportati in basso le considerazioni fornite rispecchiano non solo la posizione del membro italiano del CHMP, ma sono il frutto anche del valido confronto con gli Uffici di competenza (Settore Innovazione e Strategia del Farmaco, Ufficio Procedure Centralizzate, Ufficio Innovazione e Scientific Advice, Ufficio Attività di Analisi e Previsione). Nel complesso, la valutazione è stata condotta tenendo in considerazione sia

aspetti strategici e tecnici che inquadrano la rilevanza per la posizione dell'Italia in merito alle attività regolatorie nel contesto europeo.

Valutazione degli articoli principali contenuti negli Atti Comunitari COM(2023)192 e COM (2023) 193

Riduzione del numero dei Comitati Scientifici dell'EMA

All'Art. 142 la proposta di revisione prevede la riduzione del numero dei Comitati Scientifici dell'EMA che formulano raccomandazioni indipendenti sui medicinali per uso umano sulla base di una valutazione scientifica globale dei dati. È previsto il mantenimento di solamente due dei cinque comitati: il Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). I restanti Comitati (Comitato per le terapie avanzate - CAT, Comitato per i medicinali ad uso pediatrico - PDCO, Comitato per i medicinali a base di erbe - HMPC, Comitato per i prodotti medicinali orfani – COMP) saranno ridimensionati a Working Group/Working Parties/Network di esperti esterni con il compito di fornire le competenze specifiche necessarie per la valutazione di procedure centralizzate prevista come obbligatoria per specifiche classi di medicinali (derivanti da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, designati orfani, contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di specifiche e definite patologie).

A fronte di un'auspicata semplificazione delle attività regolatorie (i.e. riduzione di inutili sovrapposizioni e conflitti) coordinate da EMA e realizzate in rete con le autorità competenti di ciascuno Stato membro, è importante sottolineare che, in particolare per quanto riguarda le terapie avanzate (ATMP) e i medicinali ad uso pediatrico, gli aspetti ultra-specialistici, la complessità degli argomenti e il numero elevato di procedure determinano la necessità di professionalità scientifiche, tecniche e regolatorie ad elevata specializzazione, che dovranno essere reperite nei Working Group/Working Parties/Network. Non sono al momento chiare le modalità di composizione e di consultazione di questi gruppi, né si evince quali possano essere le garanzie di rappresentatività dei singoli Stati membri in uno specifico Working Party rendendo difficile la valutazione di una efficace ed efficiente operatività della proposta.

Il Regolamento, a compensazione parziale della abrogazione dei Comitati Scientifici, prevede anche che il CHMP esprima, tramite i suoi membri, tutte le competenze necessarie per la valutazione di procedure centralizzate e ciò dovrebbe realizzarsi anche attraverso un coordinamento degli Stati membri relativamente all'expertise dei rappresentanti designati. Oltre alle difficoltà pratiche di questa previsione normativa, che limiterebbe anche in parte la selezione dei rappresentanti da parte degli Stati membri, costretti a limitare alle specifiche expertise al momento necessarie al CHMP, esiste il rischio che singoli Stati membri, attraverso i loro rappresentanti, assumano un ruolo preponderante nelle specifiche aree di competenza.

In conclusione, sebbene la semplificazione ottenibile attraverso la riduzione del numero dei Comitati sia auspicabile, è importante che vengano garantite la rappresentatività e la partecipazione di tutti gli Stati membri nella fase istruttoria, anche attraverso i Working Parties, il cui ruolo necessariamente sarà più rilevante rispetto alla situazione attuale.

Introduzione di alcune modifiche nel processo autorizzativo

La revisione del Regolamento prevede l'introduzione di alcune modifiche nel processo autorizzativo che comprendono sia le condizioni per il rilascio di specifiche tipologie di autorizzazioni all'immissione in commercio, sia la modalità di sottomissione del dossier per la richiesta di autorizzazione da parte dell'azienda.

Relativamente alle condizioni per il rilascio di specifiche tipologie di autorizzazioni all'immissione in commercio, le proposte prevedono: a) l'autorizzazione in circostanze eccezionali per nuova indicazione terapeutica di un medicinale già autorizzato (Art. 18); b) l'autorizzazione condizionata per estensioni di indicazione di medicinale con autorizzazione standard (Art. 19);

La prima proposta (Art. 18) introduce la possibilità di presentare domande di estensione di indicazione terapeutica per condizioni estremamente rare. La seconda proposta (Art. 19) consentirebbe di applicare l'autorizzazione subordinata a condizioni anche a nuove indicazioni terapeutiche di un medicinale già autorizzato con procedura standard. Il potenziale vantaggio derivante dalle suddette proposte è quello di colmare una lacuna normativa rendendo le basi legali utilizzabili per le estensioni di indicazione più appropriate e flessibili. Inoltre, è possibile un incremento di procedure per farmaci orfani, spesso rilasciati con autorizzazione in circostanze eccezionali.

In merito alla modalità di sottomissione del dossier autorizzativo la proposta di revisione consta dei seguenti aspetti: a) riduzione della tempistica della procedura autorizzativa del 25%, ossia da 210 a 180 giorni (Art. 6) e b) introduzione della presentazione e revisione del dossier "in fasi" (Art. 6). Quest'ultima modalità di sottomissione del dossier di registrazione è già stata utilizzata durante la pandemia COVID-19 e la sua introduzione standardizzata mira ad accelerare il percorso autorizzativo. Infatti, è proposto di estendere questa modalità di valutazione dai medicinali per emergenze di sanità pubblica anche a medicinali con caratteristica di vantaggio terapeutico eccezionale nella diagnosi, prevenzione e trattamento di condizioni croniche gravi con pericolo di vita. Sebbene non vi sia alcun dubbio sulla necessità di agevolare l'accesso tempestivo dei pazienti a medicinali di nuova autorizzazione o per indicazioni terapeutiche aggiuntive a quella iniziale, l'obiettivo prefissato non potrà, nell'attuazione delle proposte, prescindere da un importante rafforzamento delle Agenzie Nazionali, attraverso anche una prevedibile necessità di ampliamento della pianta organica per la quota di personale dedicato alla valutazione delle procedure centralizzate e una rilevante riorganizzazione degli aspetti operativi.

Supporto al Riposizionamento terapeutico (Repurposing/Repositioning) di medicinali già autorizzati (Art. 48)

Il nuovo Regolamento si propone di incentivare il Riposizionamento terapeutico (Repurposing/Repositioning) di prodotti medicinali già autorizzati, supportando maggiormente il processo autorizzativo per nuove indicazioni terapeutiche. Il Riposizionamento terapeutico di un medicinale è spesso proposto da enti no-profit e da Università, che possono richiedere il parere scientifico dell'EMA sulle evidenze prodotte a supporto di una nuova indicazione terapeutica di un medicinale già autorizzato. A completamento, la proposta che la revisione del Regolamento intende introdurre prevederebbe l'obbligo, per l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, di presentare per i farmaci che soddisfano criteri prestabiliti (tra cui il bilancio

beneficio/rischi favorevole) la richiesta formale di rilascio anche per la nuova indicazione terapeutica.

L'iniziativa è volta a sostenere l'identificazione di nuovi usi per medicinali esistenti e già autorizzati al fine di ridurre il bisogno medico insoddisfatto applicando modalità molto meno costose e decisamente più rapide. Alla luce dell'utilizzo del Repurposing durante la pandemia COVID-19, nella quale per la gravità e l'urgenza è stato largamente fatto ricorso a questa modalità, e dei vantaggi relativi alla sostenibilità del settore farmaceutico, è evidente che tale approccio debba essere sostenuto da iniziative più vincolanti per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nell'attuazione della proposta relativa al Riposizionamento terapeutico nel nuovo Regolamento rimarranno da definire aspetti attuativi e responsabilità legali.

Importanza del Environmental Risk Assessment (ERA) (Art. 7-9)

La proposta mira a incrementare la sostenibilità dei medicinali relativamente all'impatto ambientale, rafforzando la rilevanza dell'ERA nel dossier sottomesso dalla ditta per la richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Infatti, la novità più rilevante consterebbe nella possibilità che l'autorizzazione possa essere persino negata nel caso in cui l'ERA non fosse considerato sufficiente o adeguato. Una delle novità proposte nella revisione della Direttiva quadro sui farmaci è infatti quella di considerare tra i "rischi connessi all'utilizzo del medicinale", gli "effetti indesiderati per la sanità pubblica dovuti al rilascio del medicinale nell'ambiente, compresa la resistenza antimicrobica".

In generale, la proposta suggerita nella revisione appare in linea con l'evoluzione della corrente epoca nella quale anche il farmaco deve essere considerato un potenziale inquinante anche in considerazione dell'elevato numero di soggetti che ne fanno uso. La proposta è in linea, infatti, con l'approccio integrato "One health" in cui la salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente sono strettamente interdipendenti anche se non vanno trascurate le diverse condizioni "ambientali" esistenti nei paesi EU. Sin d'ora è ampiamente prevedibile che sarà necessario per tempo sostenere la formazione di competenze professionali multidisciplinari, rinforzare l'organico destinato a questa specifica attività di valutazione, incrementare il dialogo interistituzionale tra enti, agenzie e tutti gli attori coinvolti nell'ERA.

In conclusione, dal punto di vista del Membro italiano del CHMP, la revisione della legislazione farmaceutica dell'UE è vista come una opportunità di adattare la normativa europea alle esigenze regolatorie dettate dalle correnti circostanze tecnico-scientifiche, regolatorie ed economiche nell'ottica della tutela della salute dei cittadini. Nonostante ciò, per una efficace attuazione delle proposte è necessario, in particolare a livello di ciascun Stato membro, avviare tempestivamente le opportune valutazioni e considerazioni che ne consentiranno una realizzazione efficace ed efficiente nell'interesse del paziente con necessità di accesso precoce a medicinali sicuri, efficaci e di qualità.

Paolo Gasparini

