



Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO

n. 8

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA PROCEDURA DI ABORTO FARMACOLOGICO MEDIANTE MIFEPRISTONE E PROSTAGLANDINE – PERCORSO GENERICAMENTE INDICATO COME «PILLOLA ABORTIVA RU486» – E VALUTAZIONE DELLA COERENZA DELLE PROCEDURE PROPOSTE CON LA LEGISLAZIONE VIGENTE; ORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI CLINICI, VALUTAZIONE DEI DATI EPIDEMIOLOGICI ANCHE IN RELAZIONE AGLI STUDI INTERNAZIONALI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICI

123^a seduta: giovedì 12 novembre 2009

Presidenza del presidente TOMASSINI

I N D I C E**Audizione del direttore del servizio giuridico dell'Agenzia europea
per i medicinali (EMA) Vincenzo Salvatore**

* PRESIDENTE	Pag. 3, 8, 13	* SALVATORE	Pag. 3, 6, 7 e passim
ASTORE (<i>Misto</i>)	6		
* BIANCONI (<i>PdL</i>)	6		
* CHIAROMONTE (<i>PD</i>)	8		
SACCOMANNO (<i>PdL</i>)	7, 12		

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Italia dei Valori: IdV; Il Popolo della Libertà: PdL; Lega Nord Padania: LNP; Partito Democratico: PD; UDC, SVP e Autonomie: UDC-SVP-Aut; Misto: Misto; Misto-IO SUD: Misto-IS; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: Misto-MPA-AS.

Interviene, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il direttore del servizio giuridico dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), professor Vincenzo Salvatore.

I lavori hanno inizio alle ore 8,05.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione del direttore del servizio giuridico dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) Vincenzo Salvatore

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulla procedura di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine – percorso genericamente indicato come «pillola abortiva RU 486» – e valutazione della coerenza delle procedure proposte con la legislazione vigente; organizzazione dei percorsi clinici, valutazione dei dati epidemiologici anche in relazione agli studi internazionali sul rapporto rischio/benefici, sospesa nella seduta dell'11 novembre.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e del segnale audio e che la Presidenza del Senato ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non vi sono osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

È in programma oggi l'audizione del direttore del servizio giuridico dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), professor Vincenzo Salvatore, che ringrazio per aver aderito al nostro invito ed al quale cedo immediatamente la parola.

SALVATORE. Signor Presidente, innanzi tutto ringrazio la Commissione nella persona del suo Presidente per l'invito rivolto all'Agenzia europea per i medicinali a fornire alcuni chiarimenti in merito al ruolo svolto dall'Agenzia stessa nell'ambito della procedura di autorizzazione del mifepristone.

Occorre innanzitutto sottolineare che ci stiamo riferendo ad un prodotto che è stato autorizzato a livello nazionale e quindi non è stato interessato da una procedura centralizzata di autorizzazione, ma in base ad un principio proprio del diritto comunitario, quello di mutuo riconoscimento, in ragione del quale tutte le volte che un prodotto viene autorizzato da uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può chiedere che tale autorizzazione venga riconosciuta in un altro Stato membro. Lo Stato cui viene chiesto di riconoscere un'autorizzazione già rilasciata da un altro Stato è obbligato a riconoscere tale autorizzazione,

né può ricevere ulteriori domande per l'immissione in commercio del prodotto in questione e pertanto deve attribuire efficacia all'autorizzazione originariamente rilasciata dal primo Stato membro. Laddove insorgano problemi di farmacovigilanza, di salute pubblica, di sicurezza o di ordine pubblico, lo Stato membro cui viene richiesto il riconoscimento di un'autorizzazione inizialmente rilasciata da un altro Stato membro deve adire l'Agenzia europea per i medicinali, attivando una procedura di carattere arbitrale, cosiddetta di *referral*, chiedendo all'Agenzia di dirimere la controversia e quindi di valutare la sussistenza, in termini di positività, del rapporto rischio-beneficio della specialità medicinale in questione.

Nel caso specifico, il farmaco al nostro esame è stato autorizzato per la prima volta nel 1988 dalla Francia in una formulazione di 600 milligrammi. Tale farmaco era stato autorizzato anche in altri Paesi prima che fosse introdotta la procedura di mutuo riconoscimento e in alcuni di questi, in particolare nel Regno Unito, era stato autorizzato anche nel dosaggio inferiore di 200 milligrammi. La Francia chiese allora al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una variazione di tipo 2 all'autorizzazione originariamente rilasciata a questo Paese sulla base degli studi clinici, che nel frattempo erano stati diffusi, per verificare il mantenimento, in termini di positività, del rapporto rischio-beneficio anche con riferimento al dosaggio inferiore. La Francia, successivamente, ha quindi sollevato davanti all'Agenzia europea per i medicinali una procedura arbitrale, chiedendo al Comitato dei medicinali per uso umano una valutazione in ordine sia alla sussistenza della positività del rapporto rischio-beneficio, anche con riferimento al dosaggio inferiore, sia al possibile uso *off label* del farmaco, abbinato all'utilizzo di altre specialità. Il suddetto Comitato ha pertanto espresso parere favorevole in ragione della positività del rapporto rischio-beneficio dei medicinali contenenti mifepristone nell'indicazione «interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (...) fino al 63° giorno di amenorrea». In sostanza quella è stata la prima volta in cui il Comitato si è espresso sul rapporto rischio-beneficio relativo a questo farmaco, dal momento che si trattava di un prodotto che non era stato autorizzato a livello centrale.

La Commissione delle Comunità europee, sulle base del parere formulato dal Comitato dei medicinali per uso umano, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva comunitaria 2001/83/CE del 6 novembre 2001, che reca il codice comunitario per l'utilizzazione dei farmaci per uso umano, ha adottato la decisione n. 3029 del 14 giugno 2007, indirizzata a tutti gli Stati membri, non solo quindi a quelli in cui il prodotto era già stato precedentemente autorizzato sulla base della procedura di mutuo riconoscimento, con la quale si obbligano gli Stati membri a riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata, in considerazione del permanere della positività del rapporto rischio/beneficio legato all'utilizzo del farmaco.

Quanto alla competenza delle Autorità nazionali di regolamentazione a fronte della decisione della Commissione delle Comunità europee occorre in primo luogo segnalare che il principio di mutuo riconoscimento

impone agli Stati membri di riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata, soprattutto laddove, come in questo caso, da parte del Comitato dell'Agenzia europea per i medicinali sia stato valutato in termini di positività il mantenimento del rapporto rischio/beneficio in relazione all'utilizzazione del farmaco. È chiaro che nel momento in cui il Comitato valuta la sussistenza del rapporto rischio/beneficio può raccomandare modifiche per quanto riguarda il testo del foglietto illustrativo o emendamenti rispetto al testo originario del riepilogo delle caratteristiche del prodotto – cosa che effettivamente il Comitato fa – fermo restando che il compito di questo organo rimane sostanzialmente quello di riconoscere l'efficacia e la validità dell'autorizzazione originariamente rilasciata.

Se così non fosse, e quindi qualora il Comitato ritenesse non più sufficiente il rapporto rischio-beneficio a seguito della procedura di *referral*, esso può raccomandare alla Commissione l'adozione di provvedimenti volti alla sospensione o alla revoca che andrebbero ad incidere sull'autorizzazione originaria rilasciata da uno Stato membro.

Dunque, a fronte di una procedura di mutuo riconoscimento, lo Stato al quale è stato richiesto di riconoscere l'efficacia dell'autorizzazione originariamente rilasciata ha l'obbligo di attribuire efficacia all'autorizzazione originaria, a meno che non si ravvisino ulteriori e diversi problemi di farmacovigilanza rispetto a quelli originariamente sollevati davanti al Comitato dell'Agenzia europea per i medicinali. In questo caso allora lo Stato in questione può innescare un nuovo procedimento di arbitrato, ciò detto, tengo a ribadire che nel caso al nostro esame il rapporto rischio/beneficio era già sta valutato.

Questo principio è stato affermato anche di recente ed in maniera esplicita in una sentenza della Corte di giustizia delle Comunità europee che, come è noto, è l'istituzione dell'Unione che ha la competenza esclusiva a interpretare le norme di diritto comunitario; nello specifico mi riferisco alla cosiddetta sentenza «Synthon», nella causa C 452 del 2006, in cui si ribadisce che il mancato riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un altro Stato membro, richiesta ex articolo 28 della direttiva 2001/83/CE – ovvero la procedura di mutuo riconoscimento – costituisce una violazione sufficientemente qualificata del diritto comunitario, tale da far sorgere la responsabilità di detto Stato membro. Quindi, se lo Stato al quale è stata avanzata la richiesta non attribuisce efficacia all'autorizzazione originariamente rilasciata da un altro Stato membro, esso si espone ad una procedura di infrazione che può essere avviata dalla Commissione europea ai sensi dell'articolo 226 del Trattato delle Comunità europee.

Quanto ai poteri in capo allo Stato all'attenzione del quale è stata avanzata la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio rispetto ad un'autorizzazione rilasciata da un altro Stato, occorre considerare che la già citata direttiva comunitaria 2001/83/CE al comma 4 dell'articolo 4 recita: «La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di

medicinali a fini contraccettivi o abortivi. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione».

Ciò significa che esiste l'obbligo di riconoscere l'autorizzazione, previa verifica di compatibilità con la legislazione nazionale, che potrebbe limitare, ovvero vietare, l'utilizzazione di questo prodotto medicinale che ha finalità contraccettive o abortive. Questa condizione ha ad esempio fatto sì che nella Repubblica di Malta l'autorizzazione per l'immissione in commercio del mifepristone rilasciata dalla Francia non potesse essere riconosciuta dato che – a quanto mi risulta – quello maltese è l'unico Stato membro in cui l'interruzione volontaria della gravidanza è configurata come fattispecie delittuosa, quindi come reato, senza possibilità di deroghe. In altri Stati la disciplina è più o meno restrittiva, ma è comunque riconosciuta entro i termini stabiliti dalla legge. In ragione di quanto osservato, la Repubblica di Malta, quindi, non si espone ad una procedura di infrazione per violazione del diritto comunitario.

BIANCONI (*PdL*). Quanto da lei segnalato vale anche per l'Ungheria.

SALVATORE. Non ne ero al corrente.

Comunque, negli Stati in cui esistono prescrizioni di legge che vietano o limitano in maniera incompatibile l'utilizzazione del farmaco rispetto all'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro, previa comunicazione alla Commissione, lo Stato interessato può sottrarsi ad un'eventuale procedura di infrazione.

Credo che questi siano in sostanza i principi fondamentali che disciplinano la fattispecie al nostro esame, così come penso di aver illustrato il ruolo che l'Agenzia europea per i medicinali ha svolto in questa specifica circostanza e che è stato occasionale, dal momento che l'Agenzia non ha valutato il farmaco prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma in quanto adita successivamente rispetto ad un problema di farmacovigilanza, cioè con riferimento ad una fattispecie prevista dall'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, che prevede che possa esservi un arbitro per interesse comunitario.

Rassegno al Presidente il testo della decisione della Commissione adottata ad esito della procedura di *referral* con tutti gli allegati, nei quali è contenuto anche il foglietto illustrativo, il sommario delle caratteristiche del prodotto, il parere del Comitato per i medicinali per uso umano, per vostra opportuna documentazione.

Oltre a ringraziarvi nuovamente per l'invito rivoltomi e per l'attenzione prestata alla mia esposizione, resto a disposizione per rispondere alle eventuali domande che gli onorevoli commissari vorranno pormi, nei limiti delle mie competenze.

ASTORE (*Misto*). Professor Salvatore, desidero in primo luogo manifestare la mia sorpresa in ordine al ruolo dell'Agenzia europea per i medicinali che, stando a quanto ho compreso, sembrerebbe essere subalterno

rispetto alle singole Autorità nazionali. La mia domanda in tal senso ha un carattere generale e riguarda evidentemente anche gli altri farmaci oltre quello al nostro esame; in particolare mi interesserebbe sapere quali garanzie abbia il cittadino europeo rispetto ad altri Paesi – faccio l'esempio dell'Ungheria – che si suppone possano non assicurare un elevato controllo scientifico dei farmaci in circolazione.

BIANCONI (*PdL*). Mi interesserebbe avere una valutazione del professor Salvatore su uno degli ultimi aspetti che egli ha sollevato nell'ambito della sua relazione, quello della procedura di mutuo riconoscimento previa ovviamente verifica della compatibilità con la legislazione nazionale vigente. È proprio in ragione di tale aspetto che precedentemente ho fatto riferimento all'Ungheria. A seguito della propria legislazione la Francia ha richiesto la procedura di arbitrato. L'Ungheria ha posto obiezioni che attengono più ad una questione tecnica che di compatibilità con la legislazione nazionale, in quanto uno dei due farmaci in esame non è presente nel prontuario, di conseguenza non è assolutamente possibile prevedere l'adozione della procedura relativa alla pillola RU486.

Ciò premesso, occorre considerare che la nostra legislazione, pur non prevedendo l'aborto come reato, considera però che l'interruzione di gravidanza possa avvenire solo mediante aborto chirurgico, quindi attraverso una specifica metodologia. Se questa interpretazione è corretta, chiedo allora al professor Salvatore se ritiene che l'Italia potrebbe essere nelle condizioni di sollevare a livello di EMEA un arbitrato in ragione del fatto che la metodologia prevista per l'interruzione di gravidanza non è quella chirurgica contemplata nella nostra legislazione.

SACCOMANNO (*PdL*). Ritengo che si possa con tutta obiettività affermare che l'odierna audizione abbia contribuito a fare chiarezza su molti aspetti della procedura di autorizzazione del farmaco abortivo, ivi compresi i tempi – ammesso che in tal senso occorranò delle giustificazioni – in cui questa può avere luogo, che possono essere diversi considerato che uno Stato nazionale, dovendolo immettere in un contesto normativo con determinate caratteristiche, è tenuto naturalmente a studiarne tutti i profili ed a verificarne la compatibilità con la propria legislazione vigente. Da questo punto di vista è possibile che la questione posta dalla senatrice Bianconi sia stata già oggetto di un esame approfondito anche da parte dell'Agenzia italiana del farmaco al fine di concludere questa vicenda, con tutte le implicazioni ad essa collegate, e quindi eventualmente adire ad un percorso di arbitrato.

Per quanto riguarda poi la somministrazione della specialità medicinale in esame, nello specifico presso gli ospedali, vorrei qualche chiarimento in ordine alla possibilità che il relativo foglietto illustrativo possa essere modificato dall'Agenzia nazionale del farmaco ed in che termini. Vale a dire nell'ambito di una procedura autorizzativa, uno Stato nazionale può stabilire delle indicazioni restrittive entrando nello specifico di determinate situazioni? Mi riferisco alla questione in proposito sollevata

dalla senatrice Bianconi, per cui, stante la diversa metodica posta dall'aborto farmacologico, si sceglie di introdurla onde assicurare ai soggetti per cui la metodologia chirurgica non è percorribile in ragione dell'età, o di particolari patologie e malformazioni, la possibilità di adottarla. Ritiene che l'Agenzia nazionale del farmaco possa inserire nell'ambito del foglietto illustrativo anche questo tipo di indicazioni?

CHIAROMONTE (PD). Ricollegandomi all'intervento appena svolto dal collega Saccomanno, per quanto riguarda non il foglietto illustrativo, bensì l'autorizzazione in commercio del farmaco, vi è la possibilità che un singolo Paese possa in tale ambito prevedere eventuali restrizioni?

PRESIDENTE. Nell'ambito di una precedente audizione ci era stato segnalato come, rispetto agli altri Paesi europei, l'Italia fosse giunta per ultima alla autorizzazione in commercio del farmaco abortivo, laddove oggi abbiamo appreso che invece il nostro non è l'unico Paese ad essere in questa condizione. Chiedo quindi al nostro ospite, se possibile, di farci avere una documentazione precisa al riguardo.

Il professor Salvatore ha in proposito sottolineato anche come sia stata emanata una specifica raccomandazione in base alla quale le autorizzazioni in commercio debbano tenere conto delle legislazioni nazionali. Da questo punto di vista, mi interesserebbe perciò sapere a che punto debba intervenire l'interpretazione legislativa per l'autorizzazione in commercio del farmaco, nel senso che l'AIFA è un organo riconosciuto dall'EMA e quindi ritengo che ci sia un momento preciso in cui l'AIFA, nell'ambito delle norme attuative della determina che è chiamata a porre in essere, sia tenuta a consultare la fonte autentica interpretativa della legge che ovviamente non può coincidere con l'AIFA stessa. Dico questo perché in altre procedure simili questa consulenza è pervenuta tra il momento della delibera e quello della determina. Se possibile vorrei avere qualche chiarimento anche a questo riguardo.

Seconda domanda. Si è molto parlato della presenza di eventi avversi del farmaco, di *side effects* e quant'altro. In proposito mi interesserebbe innanzitutto sapere se l'EMA nella sua analisi si sia servita solo della documentazione internazionale ed in particolare di quella fornita dallo Stato che ha avviato la procedura, oppure di un proprio *bord* di consulenti al fine di valutare il rapporto rischio-beneficio e, in secondo luogo, se sia ancora in atto un metodo di sorveglianza dei *side effects* e se sussistano procedure di revisione riguardo alla sicurezza del farmaco.

Terza questione. È evidente che nell'ambito delle diverse legislazioni nazionali possono esistere delle differenze, tant'è che alcune di esse, pur disponendo di una normativa in materia di aborto, prevedono un costo della prestazione libero o magari mediato attraverso le mutue ed altre che invece prevedono che tale prestazione sia a carico del servizio sanitario nazionale. In questo caso vi è un diritto alla scelta sulla base della valutazione del rapporto costo – beneficio, piuttosto che su quello rischio – beneficio?

La domanda successiva è relativa ad un settore che non credo rientri tra quelli di sua diretta competenza, quindi è chiaro che il professor Salvatore può esimersi dal rispondere.

Nel merito mi interesserebbe sapere se siate nelle condizioni di fornirci dei dati sul concreto utilizzo del medicinale, considerato che le statistiche disponibili risultano contraddittorie. Ad esempio, mentre i rappresentanti dell'AIFA hanno parlato di un limitato utilizzo dell'aborto medico effettuato a livello europeo, altri soggetti auditi ci hanno invece mostrato statistiche che segnalano un aumento del ricorso a questa pratica, una diversità di vedute che è difficilmente spiegabile se si considera che ci stiamo riferendo ad un farmaco noto ormai da oltre vent'anni.

Desidero infine rivolgerle una domanda che mi è capitato già di porre in altre occasioni, ottenendo però risposte differenti. Immagino che l'EMA, per quanto riguarda le immissioni in commercio, agisca sulla base di studi di superiorità, che affermino cioè che il nuovo sistema è migliore di quelli precedenti, oppure di studi di non inferiorità. In questo caso è chiaro che l'aborto medico si pone in termini assai diversi rispetto a quello chirurgico, purtuttavia, a mio parere, una valutazione nel merito andrebbe comunque effettuata, soprattutto considerato che nel caso specifico non ci si sta riferendo ad un solo farmaco, ma all'utilizzo di un'associazione di farmaci e quindi ad un metodo. Vorrei avere dei chiarimenti anche a questo riguardo.

SALVATORE. Signor Presidente, vi ringrazio per i quesiti che mi avete rivolto che mi danno l'opportunità di chiarire alcuni aspetti della mia esposizione che avevo probabilmente trascurato.

Per quanto riguarda i rapporti tra l'Agenzia europea per i medicinali e le singole Agenzie nazionali, coesistono in Europa tre diverse procedure normate dal diritto comunitario, nello specifico quella centralizzata, quella di mutuo riconoscimento e quella decentrata. La prima, quella centralizzata, nel caso di immissione in commercio di farmaci destinati al trattamento di patologie oncologiche, virali o di patologie quali il diabete o l'HIV, è obbligatoria, nel senso che vi è l'obbligo di rivolgersi all'EMA e quindi rispetto a questa tipologia di farmaci le Agenzie nazionali hanno perso la loro competenza in materia di autorizzazione all'immissione in commercio. Ci si avvale della procedura di mutuo riconoscimento qualora invece il farmaco sia stato autorizzato all'interno di uno Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chieda il riconoscimento dell'efficacia dell'autorizzazione in un altro Stato membro; si ricorre infine alla procedura decentrata laddove il farmaco non sia mai stato autorizzato a livello nazionale e allora si sceglie uno Stato di riferimento per promuovere la commercializzazione del farmaco in uno o più Stati membri.

A seconda della procedura avviata, il ruolo svolto dall'EMA cambia. Ciò non toglie che, indipendentemente dalla tipologia di procedura relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio intrapresa, l'EMA svolge, in partenariato con le Autorità nazionali competenti, una funzione

di coordinamento e monitoraggio per quanto riguarda gli aspetti di farmacovigilanza. Quindi anche un farmaco autorizzato a livello nazionale, se presenta problemi di qualità, sicurezza ed efficacia successivi all'immissione in commercio, può essere portato all'attenzione dell'Agenzia attraverso procedure di farmacovigilanza, alcune delle quali urgenti. Mi riferisco ad esempio all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE che prevede anche provvedimenti d'urgenza immediati di farmacovigilanza assunti addirittura dalle Autorità nazionali prima ancora di notificare all'Agenzia che si è verificato un aspetto che merita un ulteriore approfondimento sulla sussistenza del rapporto rischio-beneficio. Quindi la rete di farmacovigilanza e la possibilità di adire l'Agenzia europea per i medicinali per sollecitarne una valutazione in ordine alla persistenza del rapporto rischio-beneficio è garantita dalla legislazione. Noi, tra l'altro, attraverso la rete di farmacovigilanza Eudravigilance riceviamo costantemente rapporti sulle reazioni avverse che provvediamo a monitorare, segnalare e coordinare, adottando poi le iniziative appropriate nei limiti delineati dalla legislazione applicabile in materia.

Al fine di sgombrare il campo da eventuali equivoci, devo anche aggiungere che l'EMA è un organo di consulenza tecnico-scientifico della Commissione europea e quindi non ha potere decisionale, ma svolge una funzione di valutazione scientifica attraverso i propri comitati, dopo di che il potere decisionale spetta alla Commissione che deve adottare i provvedimenti necessari per dare seguito ai pareri formulati dall'Agenzia medesima. Aggiungo, altresì, che per espressa previsione normativa, l'EMA non ha nessuna competenza in materia di prezzi o di rimborsi dei prodotti medicinali. Questa è una competenza cosiddetta di *domestic jurisdiction* che gli Stati membri si sono riservati e che non hanno trasferito a livello sovranazionale, quindi nessuna valutazione per quanto riguarda il prezzo o la rimborsabilità di un prodotto medicinale può essere riportata all'attenzione dell'Agenzia, né questa può tenerne conto nelle procedure di valutazione relative alla sussistenza del rapporto rischio-beneficio del farmaco.

La competenza in materia di prezzi, rimborsi o di implicazioni economiche relative ad esempio alla necessità di contenimento della spesa pubblica spetta pertanto esclusivamente alle Autorità nazionali secondo le discipline vigenti nei singoli Stati membri che sono tra essi differenziate. La valutazione di compatibilità con la legislazione vigente che può, come nel caso che accennavo prima, prevedere l'interruzione volontaria della gravidanza come ipotesi delittuosa o può limitarne il ricorso secondo prescrizioni dettagliatamente normate, spetta dunque agli organi nazionali. L'Agenzia non ha nessun potere nell'indirizzare questa valutazione. L'unica norma che ricorre è l'articolo 4, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, prima citata, che stabilisce che l'applicazione della suddetta direttiva non osta al rispetto delle legislazioni nazionali che possano limitare o escludere processi di interruzione volontaria della gravidanza. Ciò detto, le modalità con cui risolvere questo potenziale conflitto o esercitare questo *test* di compatibilità spetta alle Autorità nazionali definirle; questo è quindi un problema che deve essere risolto all'interno dei singoli ordi-

namenti giuridici, né compete all'Agenzia europea per i medicinali stabilire in che momento e da chi esso debba essere sollevato.

Vi sono delle leggi che contengono disposizioni relative alla disciplina di questo trattamento terapeutico che può essere chirurgico o farmacologico e la valutazione di compatibilità spetta alle Autorità nazionali.

Quello che in proposito tengo a ribadire è che l'Autorità regolatoria ha l'obbligo, salvo che individui ulteriori problemi di farmacovigilanza, di riconoscere l'autorizzazione originariamente rilasciata in uno Stato membro e i soggetti competenti all'interno dei singoli ordinamenti, che non sono però gli organi regolatori, sono tenuti a effettuare la verifica di compatibilità con la legislazione e, se del caso, a invocare limitazioni o modalità specifiche per quanto riguarda l'utilizzazione del farmaco e la sua commercializzazione, nel rispetto delle prescrizioni della legge nazionale rispetto alle quali la sopracitata direttiva prevede una sorta di clausola di salvaguardia. Quindi l'autorizzazione alla immissione in commercio del farmaco nelle farmacie o all'interno degli ospedali, è un aspetto che rientra nelle competenze delle Autorità nazionali sulla base della legislazione vigente.

Credo con ciò di aver già risposto alla domanda relativa al ruolo dell'EMA per quanto riguarda le modalità di commercializzazione e di somministrazione del farmaco nell'ambito dei singoli ordinamenti nazionali.

In ordine alla questione del coinvolgimento, da parte dell'Agenzia europea per i medicinali, di esperti nella valutazione delle questioni che ad essa vengono deferite all'Agenzia, posso dire che tale coinvolgimento esiste, nel senso che tutte le volte in cui all'Agenzia viene richiesto di valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia di un farmaco, sia preliminarmente, ovvero al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sia successivamente, vengono nominati all'interno del comitato competente, in questo caso il Comitato per la valutazione dei farmaci per uso umano, un relatore ed un correlatore, tecnicamente un *rappporteur* e un *co-rappporteur*, che attraverso un *team* di esperti presentano una relazione al Comitato che poi, sulla base dell'esito di queste valutazioni, adotta un parere collegiale.

Torno a ribadire che non esiste alcuna competenza dell'Agenzia in materia di valutazione e apprezzamento dei costi della prestazione su cui sono chiamate invece a giudicare le Autorità nazionali.

Non disponiamo di dati clinici – a meno che non ci vengano conferiti nel corso di una procedura di arbitrato – per quanto riguarda il concreto utilizzo di una singola specialità medicinale, né siamo depositari di informazioni di questo tipo.

Il presidente Tomassini tra gli altri quesiti ha chiesto anche se compete all'Agenzia effettuare studi di comparabilità, di superiorità o di non inferiorità rispetto ad un farmaco in relazione ad altri farmaci già esistenti sul mercato. Si tratta di una questione di estremo interesse su cui si sta sviluppando un dibattito nell'ambito della comunità scientifica e regolatoria. La risposta allo stato degli atti è negativa, nel senso che l'Agenzia è

chiamata solo ad esprimere un parere tecnico-scientifico sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio.

L'autorizzazione, che costituisce comunque un atto amministrativo, è uno strumento per rimuovere un ostacolo all'immissione in commercio del farmaco. L'Agenzia, pertanto, è tenuta a segnalare se il rapporto rischio-beneficio esiste o meno, ma non, ad esempio, ad evidenziare se tale rapporto nel caso di un determinato farmaco sia positivo nella misura del 64 per cento o se magari vi sia un farmaco analogo già commercializzato in cui quel rapporto si attesta al 73 per cento che quindi vale la pena ritirare dal mercato.

Ne consegue che tutte le volte in cui il rapporto rischio-beneficio risulta positivo, il parere dell'Agenzia è favorevole e il farmaco, ad esito della decisione della Commissione, può essere immesso in commercio.

Sono in corso discussioni in merito all'eventuale attribuzione all'Agenzia del potere di effettuare studi di superiorità e di comparabilità, ma questa possibilità attualmente non risponde al quadro della legislazione vigente.

SACCOMANNO (*PdL*). Il professor Salvatore ha più volte ribadito nel corso del suo intervento che quella svolta dall'EMA è una valutazione di carattere tecnico-scientifico e che tale valutazione per quanto riguarda il rapporto rischio-beneficio avviene in assenza di dati clinici, il che desta francamente qualche perplessità.

Nel mio meccanismo mentale, nella mia *forma mentis*, non esiste la possibilità di arrivare ad una valutazione del rapporto rischio-beneficio senza disporre di dati e controlli clinici *in progress*. Basti in tal senso pensare a quanti farmaci sono stati ritirati dal commercio dopo un periodo di cinque anni e vale la pena ricordare che in alcuni casi si trattava di specialità anche molto diffuse.

Pertanto, al di là del rispetto delle norme e di quanto ci è stato chiarito oggi, quello che francamente solleva in me qualche dubbio riguarda a questo punto più le valutazioni dell'EMA che quelle dell'AIFA.

SALVATORE. Chiedo scusa, evidentemente non mi sono spiegato. Noi disponiamo di dati clinici e farmacologici per quanto concerne tutti i farmaci che vengono sottoposti alla valutazione dell'Agenzia. Per i farmaci che sono autorizzati a livello nazionale attraverso una procedura decentrata o di mutuo riconoscimento, a meno che l'Agenzia non venga investita attraverso una procedura di arbitrato, non acquisiamo i dati che vengono valutati a livello nazionale attraverso le suddette procedure.

SACCOMANNO (*PdL*). La chiamo però in causa con riferimento ad una seconda ipotesi di valutazione che attiene ad esempio al dosaggio del farmaco che può essere in una composizione di 600 milligrammi o di 250 milligrammi, ebbene, in questo caso è evidente che una valutazione non possa prescindere da un controllo dei dati clinici. Per carità, può darsi

che il mio sia un errore, ma mi consta che i meccanismi di ricerca in medicina si siano sempre basati sul controllo di questa tipologia di dati.

PRESIDENTE. Spetta ovviamente al professor Salvatore che è un esperto legale rispondere, però mi permetto di fare una considerazione. L'EMEA per giudicare deve avere un *dossier*, ed è evidente, senatore Saccomanno che esaminare un *dossier* oppure una banca dati internazionale, sia ben diverso dal possedere un proprio meccanismo di indagine e di osservazione. Da quanto mi consta, però, l'EMEA lavora sui *dossier* e sulle banche dati internazionali e ciò vale per tutti i farmaci, e questo costituisce a mio avviso un limite oggettivo, lo stesso senatore Astore prima mi ha segnalato l'opportunità di affidare all'EMEA questa competenza, magari mettendole a disposizione maggiori risorse.

SALVATORE. Si possono sicuramente effettuare delle valutazioni *de iure condendo*. Ciò detto, in base alla legislazione vigente l'Agenzia può esperire una valutazione sulla base di informazioni cliniche e farmacologiche che sono comunque accurate e sono contenute nel *dossier* che il richiedente il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio o il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio devono sottoporre all'Agenzia tutte le volte in cui chiedano che un farmaco sia immesso in commercio oppure che vi sia una procedura di arbitrato volta a verificare la sussistenza, in termini di positività, del rapporto rischio-beneficio. Ribadisco che queste informazioni sono molto dettagliate – in alcuni casi ci vengono sottoposti dall'azienda interi volumi di documentazione – e vengono vagliate accuratamente dal relatore e dal correlatore nominati nel corso della procedura.

Non abbiamo laboratori, né svolgiamo ricerche all'interno dell'Agenzia. Laddove comunque vi siano delle segnalazioni che inducano perplessità in ordine alla validità o la veridicità dei dati che ci vengono sottoposti, l'Agenzia può disporre di un potere ispettivo che le permette di effettuare delle verifiche; questo è quanto attualmente avviene.

La sottolineatura del ruolo tecnico-scientifico dell'Agenzia, costituisce un principio cardine del sistema comunitario, perché la Commissione europea ripete ad ogni piè sospinto che in ambito comunitario si è operata una netta distinzione tra il potere di valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale e il potere decisionale relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio. Quindi c'è una netta ripartizione di competenze in base alla quale l'Agenzia non può usurpare le competenze della Commissione che a sua volta è tenuta a rispettare quelle in capo all'Agenzia.

PRESIDENTE. Colleghi, ritengo opportuno richiedere agli Uffici di consegnare ad ogni componente della Commissione il testo relativo alla legge istitutiva dell'AIFA. Infatti, come più volte ho avuto modo di segnalare, appare a mio avviso evidente che esista una precisa differenza tra quanto l'AIFA può autonomamente fare, laddove non esistano precise

norme stabilite a livello nazionale, e quello che è invece tenuta a fare nel caso esista una regolamentazione nazionale. Quindi, dal momento che nell'ambito della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco in esame non risultano richieste di parere alle autorità competenti, è importante che i commissari possano svolgere una valutazione autentica ed interpretativa della legge istitutiva dell'Agenzia italiana del farmaco.

Ringrazio il professor Salvatore per il contributo offerto ai lavori della Commissione.

Dichiaro conclusa l'audizione odierna e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 8,40.

