



Report audizione del Sostituto Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco presso la 10^a Commissione "Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale" del Senato della Repubblica italiana, 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 ha focalizzato 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
- antimicrobicoresistenza
- ambiente

Ciò premesso, va ricordato come l'Agenzia veda, in generale, con 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.

Gli obiettivi delle proposte in questione, infatti, 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”.

Il raggiungimento di detti obiettivi necessita tuttavia di un significativo impegno negoziale che verrà svolto nei prossimi mesi a livello europeo al fine di 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, potrebbero costituire delle criticità se non adeguatamente analizzati.

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 biosimilari, 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 distortivi 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.

La proposta di 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 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, che agisce sia nella fase autorizzativa dei medicinali che di negoziazione dei prezzi, 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. Disciplina dei farmaci orfani

La proposta normativa prevede alcune novità e modifiche relative alla disciplina dei medicinali orfani, oltre all’eliminazione del Comitato per i Medicinali Orfani – COMP.

Sul punto, ad avviso dell’AIFA, si ritiene, da una parte, che i criteri per la determinazione del ‘beneficio significativo’ così come quelli per identificare un medicinale orfano che risponde a un’elevata necessità medica insoddisfatta (*high unmet medical need – HUMN*) non siano sufficientemente chiari e devono essere meglio definiti, dall’altra, che il potere discrezionale affidato all’EMA e alla Commissione nell’introdurre nuovi criteri per le designazioni di farmaci orfani appaia troppo ampio.

Si rappresenta inoltre che l’introduzione della durata pari a 7 anni della validità della designazione dei farmaci orfani, che lo sponsor può richiedere di estendere, se da un lato può incentivare uno sviluppo più rapido, dall’altro potrebbe indurre a presentare la richiesta di designazione in una fase più tardiva. La responsabilità della documentazione a supporto della designazione viene lasciata in carico ai richiedenti, che nella maggior parte delle procedure sono entità accademiche con scarse risorse per gestire adeguatamente la presentazione della richiesta con la relativa documentazione e non si fa cenno alla possibilità di procedure di appello ad opinioni negative, che in realtà si verificano di frequente.

8. 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.

9. 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 stessa 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.

10. 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 *sandbox*.

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 criticità e preoccupazioni solo parzialmente richiamate in questa sede.

Si auspica, quindi, che la fase di negoziazione che si è recentemente avviata nel 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.