

**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 inquadrandone 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

