

SENATO DELLA REPUBBLICA, COMMISSIONE AFFARI SOCIALI, SANITÀ, LAVORO PUBBLICO E PRIVATO, PREVIDENZA SOCIALE

AUDIZIONE NELL'AMBITO DELL'ESAME DEGLI ATTI COMUNITARI NN. COM(2023) 192 DEF, RELATIVO AL CODICE UE MEDICINALI PER USO UMANO E COM(2023) 193DEF, CONCERNENTE L'AUTORIZZAZIONE E SORVEGLIANZA MEDICINALI PER USO UMANO E DISCIPLINA DELL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

FARMINDUSTRIA – 23 NOVEMBRE 2023

Gentile Presidente, Gentili Senatrici e Senatori, desidero rivolgere un sentito ringraziamento per questa audizione a nome di Farmindustria, che è l'Associazione di Confindustria di rappresentanza dell'industria farmaceutica. Un settore che in Italia genera:

- 49 miliardi di euro di produzione, più del 90% per l'export;
- 3,3 miliardi di euro di investimenti in produzione e ricerca all'anno;
- più di 68 mila addetti altamente qualificati.

L'Italia da anni si gioca con la Germania la leadership UE per la farmaceutica. Per questo la legislazione europea è un tema di interesse nazionale, perché ha effetti sulla competitività e quindi, in particolare, sui paesi più industrializzati, come l'Italia.

In quest'ottica è stato molto positivo l'intervento del Governo italiano, che ha presentato – primo fra tutti i Paesi e ancora prima della pubblicazione delle proposte da parte della Commissione – un *position paper* ufficiale nel quale ha sottolineato la necessità di coniugare accesso alle cure, competitività e attrattività per gli investimenti.

La Revisione della Legislazione Farmaceutica UE è strategica per diversi motivi:

- la farmaceutica è un settore altamente regolamentato e dunque
 - la legislazione europea influenza quella nazionale,
 - le politiche sanitarie hanno effetti di politica industriale e sulla struttura economica;
- si inserisce in un contesto geopolitico di competizione internazionale molto agguerrita fra Aree del Mondo per attrarre investimenti; l'UE deve usare la legislazione come leva per la crescita e non può permettersi di perdere neanche una piccola parte di capacità competitiva.

Siamo consapevoli che l'attuale legislazione sia da rendere più moderna, perché è frutto della stratificazione di molti provvedimenti che si sono susseguiti negli anni. E sono condivisibili gli obiettivi di migliorare la disponibilità e accessibilità dei farmaci, aggiornare il quadro regolatorio, velocizzare le procedure.

Tuttavia, Farmindustria sottolinea con forza che nel suo insieme l'impostazione della Commissione UE scoraggia gli investimenti, penalizza la competitività e mette a rischio accesso alle terapie, occupazione e crescita.

In particolare, voglio sottolineare sette punti di particolare rilievo.

Indebolimento della proprietà intellettuale (minori tempi di data protection e market exclusivity)

È particolarmente critica la riduzione prevista del periodo di protezione dei dati per tutti i farmaci (da 8 a 6 anni) e dell'esclusiva di mercato per quelli orfani (da 10 a 9 anni e in alcuni casi fino a 5) per i seguenti motivi:

- **indeboliscono due componenti fondamentali della proprietà intellettuale**, che è condizione necessaria per gli investimenti;
- sono nella sostanza modifiche retroattive sulle definizioni regolamentari e/o sui diritti di proprietà industriale su investimenti già in corso;
- accelerano il calo della quota UE sugli investimenti mondiali R&S (già -25% in 20 anni).

Ci sono condizionalità previste per l'estensione dei periodi sopra citati. Ma sono in gran parte indipendenti dall'azione dell'industria e determinano incertezze, complicazioni valutative e complessità per Autorità regolatorie e Aziende, che comunque scoraggiano fortemente gli investimenti.

Per l'UE indebolire la proprietà intellettuale significa meno competitività, meno investimenti e innovazione e in questo modo anche meno capacità di cura per i cittadini europei. La revisione della legislazione dovrebbe invece rafforzare la capacità di generare valore in tutto l'ecosistema europeo della farmaceutica.

Sistema che, in Italia, è particolarmente dinamico anche grazie a un importante indotto industriale, *leader* in Europa, e al ruolo strategico della Ricerca pubblica e privata, nella quale le Aziende investono oltre 700 milioni di euro all'anno in studi clinici, con grandi vantaggi in termini di migliori cure e risorse per il SSN.

La posizione dell'industria è che la proprietà intellettuale non debba essere ridotta, ma anzi vada aumentata, considerando ad esempio che negli USA la *data protection* per i farmaci biologici è già di 12 anni.

Definizione di bisogni medici non soddisfatti

È fondamentale che la definizione di bisogni medici non-soddisfatti (UMN), che fa parte del processo di valutazione dei farmaci, sia incentrata sul paziente e ampia, per incoraggiare i progressi, anche incrementali, in prevenzione, trattamenti e assistenza. Non bisogna introdurre un'ulteriore modulazione – ad esempio con la distinzione di “*high unmet need*” – perché questo creerebbe disparità di accesso tra i pazienti e non considererebbe le sfide specifiche delle malattie rare.

Farmaci Orfani e Pediatrici

L'attuale normativa sui farmaci orfani e pediatrici è un fondamentale punto di forza per l'Europa, che non può essere indebolito (per riduzione proprietà intellettuale o restrizione di *High Unmet Need*) per continuare a garantire lo sviluppo di nuove terapie (in Italia i farmaci orfani autorizzati sono aumentati in Italia da 7 nel 2007 a 135 nel 2022).

Per i farmaci pediatrici vengono proposti nuovi obblighi che ostacolerebbero la Ricerca.

Misure di incentivo allo sviluppo di antimicrobici innovativi

L'introduzione del *voucher* di esclusività trasferibile ad altri prodotti per gli antimicrobici necessita di miglioramenti che ne garantiscano stabilità ed efficacia nel lungo termine o, in alternativa, di incentivi già introdotti in altre aree come le malattie rare.

Esenzione Bolar

L'espansione dell'esenzione Bolar alle attività pre-commerciali o commerciali rappresenta un disconoscimento della tutela della proprietà intellettuale su cui l'industria fa affidamento per i suoi investimenti, ingenti e ad alto rischio. Per questo costituirebbe una penalizzazione per la competitività dell'UE. Esiste già un regime di concorrenza adeguato per i farmaci generici e biosimilari (secondo dati AIFA, l'Italia è il primo Paese europeo per consumo di biosimilari, con una quota del 66%, e in farmacia il mercato a brevetto scaduto, e quindi contendibile, rappresenta il 90% circa dei consumi, in linea con gli altri Paesi UE).

Impatto ambientale

La proposta di rifiutare il rilascio o restringere il campo di applicazione dell'AIC per fattori connessi alla valutazione della completezza ed esaustività della documentazione presentata in merito all'impatto ambientale ritarderebbe o impedirebbe l'accesso a medicinali fondamentali per la salute umana, oltre che sicuri ed efficaci. Ciò in un contesto in cui si stanno già sviluppando politiche per l'ambiente particolarmente severe e le Aziende sono già una *best practice* per la riduzione dell'impatto ambientale di produzione, uso e smaltimento di medicinali.

Carenze

Le soluzioni per affrontare le carenze devono essere proporzionali all'effettivo rischio. La proposta di un indistinto sviluppo di piani di prevenzione per tutti i farmaci è molto onerosa e di difficile implementazione per industria e autorità regolatorie. Inoltre, la notifica anticipata delle carenze avrà un impatto limitato se la condivisione dei dati non consentirà una visibilità tempestiva dei rischi per la filiera di approvvigionamento.

Sarebbe più efficace prevedere maggiore cooperazione tra gli attori della filiera (come sta positivamente facendo l'Italia e in particolare il Ministero della Salute) e l'uso delle tecnologie digitali.

Si allega alla presente memoria una nota tecnica di approfondimento elaborata dalla nostra Associazione europea (EFPIA).

Il presente documento si basa sulla valutazione e sulle principali raccomandazioni prodotte dall'European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA), a cui Farmindustria aderisce, con riferimento alla proposta di revisione della legislazione farmaceutica presentata dalla Commissione Europea il 26 aprile 2023

EXECUTIVE SUMMARY

- Il 26 aprile 2023, la Commissione Europea ha pubblicato il cosiddetto “Pacchetto Farmaceutico”, che comprende le Proposte per la revisione della legislazione farmaceutica comunitaria vigente, con l’obiettivo di migliorare l’accesso ai medicinali e la loro sostenibilità economica, compresi i vaccini, favorendo al contempo la ricerca scientifica e l’innovazione in Europa a beneficio dei pazienti.
- Tuttavia, contrariamente alle intenzioni della Commissione UE, l’impatto stimato delle proposte contenute nel “Pacchetto” è quello di rischiare di ridurre l’accesso dei pazienti europei ai progressi della scienza più all’avanguardia e alle terapie innovative. Le proposte, se applicate come enunciate, ostacoleranno la ricerca e lo sviluppo (R&S) di innovazioni importanti per i pazienti e danneggeranno in modo significativo la competitività di un’industria che contribuisce più di qualsiasi altro settore alla bilancia commerciale dell’UE. In particolare, un approccio focalizzato sul migliorare l’accesso in tutta Europa, attuato attraverso una legislazione finalizzata a incentivare la R&S e garantire la sicurezza ed efficacia dei medicinali, potrebbe minacciare la prevedibilità del quadro dei diritti di proprietà intellettuale dell’UE senza affrontare le reali barriere all’accesso negli Stati membri. Questi problemi, inoltre, sono destinati ad essere aggravati dalle concomitanti sinergie negative con altre proposte contenute nel cosiddetto “Patent Package”, indebolendo significativamente il regime di incentivi dell’UE. A meno che non vengano apportate modifiche significative, la nuova legislazione molto probabilmente accelererà ulteriormente la perdita della base industriale, della R&S, degli investimenti, dei posti di lavoro e della crescita in Europa, a favore di altre regioni del mondo, compromettendo la posizione europea in un settore industriale strategico essenziale per la salute.
- Pur apprezzando gli sforzi della Commissione Europea nel delineare un quadro normativo a ‘prova di futuro’ e nel cercare di rafforzare la R&S e l’accesso agli antimicrobici, EFPIA esprime forti e serie preoccupazioni riguardo ad alcune delle misure proposte nel Pacchetto. In particolare, la riduzione della durata della protezione dei dati regolatori (RDP) e dell’esclusiva di mercato per i farmaci orfani (OME), l’introduzione di condizionalità irrealizzabili per ottenere il prolungamento/l’assegnazione di eventuali incentivi, l’introduzione di diverse proposte sproporzionate per la gestione delle carenze e per i requisiti ambientali mineranno, nel loro insieme, qualsiasi miglioramento normativo proposto.

- Nel corso dei prossimi mesi, ci impegniamo a collaborare con la Commissione Europea, gli eurodeputati (MEP), gli Stati membri e tutti gli altri stakeholder per rendere questa revisione un'opportunità, per ridurre, piuttosto che ampliare, il divario tra l'UE e le altre regioni del mondo quale luogo attrattivo per la ricerca e l'innovazione farmaceutica. La crisi del COVID-19 ha chiaramente mostrato l'importanza del luogo in cui si svolge la R&S, dove i farmaci vengono scoperti in Europa o altrove, se si è innovatori o semplicemente un mercato. Questi aspetti sono importanti anche per i posti di lavoro e per la capacità di crescita, per la nostra resilienza strategica e, in ultima analisi, per la salute della popolazione dell'UE. Dobbiamo assicurarci che la revisione della legislazione farmaceutica sia in grado di soddisfare le esigenze dei pazienti, degli operatori e dei sistemi sanitari, degli Stati membri e del settore delle scienze della vita europeo per i prossimi 10-20 anni, riducendo al minimo l'impatto sull'ambiente. Ciò significa:

- rafforzare, piuttosto che ridurre, la base della protezione regolatoria dei dati (RDP) e dell'esclusività di mercato per i farmaci orfani (OME) in Europa, in linea con le Conclusioni del Consiglio Europeo del Marzo 2023);
- fornire incentivi significativi e prevedibili, assegnati in modo equo, che incoraggino nuovi investimenti in R&S rispetto a oggi;
- affrontare le barriere e i ritardi nell'accesso prendendo spunto dalle evidenze generate dal European Access Hurdles Portal¹;
- limitare l'esenzione Bolar alle attività legate alla ricerca nell'ambito dei processi di autorizzazione regolatoria;
- sviluppare una definizione di bisogno medico non soddisfatto centrata sul paziente e più ampia. Riconoscendo il valore dell'innovazione e incoraggiando progressi nella prevenzione, nei trattamenti e nelle cure, l'Europa può garantire che nessun paziente venga lasciato indietro;
- definire un robusto quadro regolatorio per i piani di indagine pediatrica (PIP) basato sul meccanismo d'azione per garantire che questa nuova disposizione sia efficace per raggiungere l'obiettivo e sia gestibile per gli sviluppatori;
- ottimizzare ulteriormente il quadro regolatorio e garantire il massimo utilizzo di percorsi accelerati a sostegno delle esigenze dei pazienti;
- garantire che i requisiti relativi alla filiera di approvvigionamento e alla tutela dell'ambiente siano proporzionati e adeguati allo scopo, senza ostacolare, se non negare, o ritardare l'accesso dei pazienti ai medicinali.

1 <https://www.efpia.eu/media/677291/european-access-hurdles-portal-efpia-cra-report-200423-final.pdf>

Indice

Assicurare un accesso più veloce ed equo ai medicinali per i pazienti europei	3
Analisi ed approfondimenti sulle principali disposizioni e relative raccomandazioni.....	4
1. Disposizioni regolatorie.....	4
1.1 Elementi che supportano l'innovazione.....	4
1.2 Migliorare l'informazione ai pazienti attraverso l'Electronic Product Information Leaflet (ePI)	10
1.3 Ottimizzazione dei dati rilevanti, evitando doppi standards per la valutazione delle evidenze e garantendo un meccanismo collaborativo per il coinvolgimento degli sviluppatori nelle modifiche all'etichetta	11
1.4 Sostegno alle produzioni innovative in Europa e garanzie per la qualità dei medicinali	13
1.5 Sostenere un aumento della trasparenza, del coordinamento e dell'armonizzazione delle hospital exemptions (HE).....	15
1.6 Procedura centralizzata per la valutazione di medicinali sperimentali (IMPs) che consistono in organismi geneticamente modificati (OGM).....	16
1.7 Chiarire le interazioni tra il quadro legislativo riferito ai medicinali e il Regolamento per le Sostanze di Origine Umana (SoHO)	17
2. Previsioni relative alla <i>Regulatory data protection</i>	18
2.1 Riduzione e modulazione della protezione dei dati	18
2.2 Bolar exemption	22
3. Bisogni medici insoddisfatti (UMN).....	23
4. Incentivi per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici	27
5. Farmaci orfani.....	29
5.1 Incoraggiare l'innovazione: esclusività di mercato per i farmaci orfani.....	30
5.2 Sostenere l'inclusività: la designazione di farmaco orfano (ODD)	31
5.3 Colmare le disuguaglianze: affrontare le necessità mediche insoddisfatte nelle malattie rare	32
6. Proposte per i farmaci pediatrici.....	34
6.1 Velocizzare la ricerca in ambito pediatrico	34
6.2 Presentazione e rinvio dei piani di investigazione pediatrica (PIP)	34
6.3 Necessità di un solido quadro regolatorio per il Meccanismo d'Azione nel Piano di Investigazione Pediatrica (PIP)	35
6.4 Lo sviluppo di farmaci pediatrici– un impegno alla collaborazione	35
6.5 Proporzionalità degli obblighi per garantire la disponibilità dei farmaci pediatrici.	36
7. Carenze.....	37
8. Gestire l'impatto ambientale lungo il ciclo di vita del farmaco	40
8.1 Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.....	41
8.2 Aspetti legati alla produzione e alla valutazione del rischio ambientale degli antimicrobici	43
8.3 Prioritizzazione dell'ERA per i principi attivi farmaceutici esistenti (Legacy Active Pharmaceutical Ingredients)	44
8.4 Interconnessione con le legislazioni non farmaceutiche	45
8.5 Medicinali soggetti a prescrizione medica.	46

Assicurare un accesso più veloce ed equo ai medicinali per i pazienti europei

EFPIA sostiene gli obiettivi di migliorare la disponibilità e l'accessibilità dei medicinali, promuovendo nel contempo un ambiente favorevole alla R&S in Europa. Secondo i dati più recenti dell'indagine Patient W.A.I.T. Indicator del 2022, il tempo medio per il rimborso dei farmaci innovativi nei paesi dell'UE e dell'Area Economica Europea (EEA) ha raggiunto i 517 giorni, con variazioni che vanno da 128 giorni in Germania a 1.351 giorni a Malta. Una variabilità nei tempi di accesso in UE di dieci volte è inaccettabile e deve essere affrontata attraverso azioni adeguate. A nostro parere, il Pacchetto Farmaceutico non sembra essere uno strumento efficace e appropriato per farlo.

A tal fine, nell'aprile 2022, EFPIA e le industrie associate hanno assunto una serie di impegni indipendenti dalla revisione legislativa, compreso quello di presentare domande di prezzo e rimborso per i nuovi medicinali in tutti i paesi dell'UE entro due anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio europea, a condizione che i sistemi locali lo permettano. *L'European Access Hurdles Portal* (il Portale) è stato lanciato nell'aprile 2022 per dare visibilità delle cause della mancata disponibilità di medicinali innovativi in Europa, un problema chiave che influisce sul nostro obiettivo principale che è quello di accelerare l'accesso dei pazienti².

Le previsioni di IQVIA indicano che il solo impegno a presentare domanda per il prezzo e il rimborso dei farmaci, se ci fossero poi le condizioni che permettano la successiva valutazione, aumenterebbe la disponibilità di medicinali dal 18% al 64% in diversi paesi. Ciò indipendentemente dalle capacità delle autorità competenti di far fronte all'aumento del numero di domande. In modo critico, lo studio stima che si potrebbe ridurre il tempo di attesa dei pazienti per i nuovi medicinali di 4-5 mesi in diversi paesi come Bulgaria (-179 giorni), Polonia (-129 giorni) e Romania (-155 giorni).

Tuttavia, il tempo tra il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio europea e la presentazione delle domande di prezzo e rimborso nei paesi è solo una parte della storia. Come la Commissione ha evidenziato nella Strategia farmaceutica per l'Europa, *"le disuguaglianze nell'accesso ai medicinali innovativi può dipendere da vari fattori, come le politiche nazionali di prezzo e rimborso, la numerosità della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali che rendono in mercati più piccoli e meno attrattivi"*.

Questo è confermato da una recente analisi condotta da Charles River Associates che identifica 10 fattori correlati quali cause di barriere e ritardi nell'accesso dei pazienti ai nuovi medicinali. Tali cause sono radicate nei sistemi e nelle procedure di accesso degli Stati membri e nel corrispondente impatto sulle strategie di business. A tal fine, si è deciso di accompagnare l'impegno a presentare domanda per il prezzo e il rimborso dei farmaci con il lancio di un

² <https://www.efpia.eu/media/677291/european-access-hurdles-portal-efpia-cra-report-200423-final.pdf>

portale online in cui i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) possano fornire informazioni tempestive sul processo e sulle tempistiche relative alle domande di prezzo e rimborso nei paesi dell'UE-27. Portare maggiore visibilità agli ostacoli e ai ritardi nell'accesso faciliterà la collaborazione nella ricerca di soluzioni.

Inoltre, EFPIA sta promuovendo un confronto su un sistema più equo per gli Stati membri dell'UE ancorato al principio di solidarietà sancito nei trattati, in cui il prezzo dei medicinali innovativi possa variare a seconda del livello economico e della capacità di pagare dei singoli Paesi. Per realizzare un tale sistema basato sull'equità, la Commissione e gli Stati membri dovrebbero, peraltro, essere disponibili a modificare l'attuale utilizzo di sistemi per determinare il prezzo di riferimento e adottare meccanismi per prevenire indebite conseguenze sul mercato interno dei medicinali.

Analisi ed approfondimenti sulle principali disposizioni e relative raccomandazioni

1. Disposizioni regolatorie

La legislazione farmaceutica rappresenta un importante fattore di modulazione del sistema di innovazione farmaceutica, e la stessa si è evoluta negli ultimi 20 anni in un quadro complesso. EFPIA accoglie con favore gli sforzi volti a potenziare l'efficienza e la competitività del quadro regolatorio dell'UE. È essenziale accompagnare le disposizioni legislative proposte con risorse aggiuntive e nuove competenze per gli organismi regolatori nell'ambito di un network europeo. Diverse disposizioni nella proposta di legislazione sono volte a completare l'attuazione del Regolamento sulle Tariffe dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) (CE 297/95) e consentiranno di avere un sistema regolatorio dotato di risorse più adeguate. EFPIA sostiene questo intento e ritiene che sarà essenziale che il sistema regolatorio dell'UE ampli le proprie capacità e competenze reclutando expertise tecniche nei campi più all'avanguardia per affiancare il lavoro di esperti validi.

1.1 Elementi che supportano l'innovazione

Ottimizzazione di un sistema decisionale basato sulle expertise.

EFPIA accoglie con favore la proposta di ottimizzare la governance e la struttura dei comitati dell'EMA, concentrandosi sul Committee for Human Medicinal Products (CHMP) e sul Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), quali comitati scientifici chiave affiancati dalla consulenza scientifica di gruppi di esperti, e aumentando il coinvolgimento di pazienti, società civile e rappresentanti dei sistemi assistenziali. È molto apprezzata la proposta di ridurre i tempi complessivi di approvazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) da 210 a 180 giorni. È anche importante che il tempo tra l'opinione del CHMP e la decisione finale sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in linea di principio, non superi i 46 giorni, così come dichiarato nei considerando. Tuttavia, mentre i tempi per le fasi del processo decisionale dell'EMA e della Commissione sono specificati negli articoli della proposta, le tempistiche dello Standing Committee non lo

sono. Considerando la necessità di rendere i medicinali tempestivamente disponibili per i pazienti secondo tempi prevedibili, riteniamo che dovrebbe essere chiarito che i tempi per la comunicazione dell'opinione dello Standing Committee non debbano superare i 10 giorni [Reg Article 13 & Dir Article 42].

Miglioramento dell'accesso dei pazienti attraverso procedure regolatorie accelerate

Diversi strumenti regolatori dell'UE possono essere identificati come Procedure Regolatorie Accelerate (ERP). Questi includono PRIME, l'Autorizzazione all'immissione in commercio Condizionata (CMA) e la Valutazione Accelerata (AA). Fino ad oggi, il loro utilizzo è stato limitato a un numero ristretto di prodotti, a differenza di quanto avviene in altri contesti. Sono necessarie procedure regolatorie globalmente competitive, efficaci e interconnesse per accelerare lo sviluppo e l'accesso ai medicinali per i pazienti e per colmare il divario tra l'Europa e altre regioni del mondo.

EFPIA accoglie favorevolmente molti aspetti della legislazione proposta, compresi: il riesame graduale di medicinali che possono offrire progressi terapeutici eccezionali [Reg Article 6(2)], l'istituzionalizzazione di PRIME [Reg Article 60], le Autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) rilasciate in circostanze eccezionali per nuove indicazioni [Reg Article 18], la Conditional Marketing Authorization per nuove indicazioni [Reg Article 19] e la nuova Autorizzazione Temporanea di Emergenza all'immissione in commercio (TEMA) [Reg Section 3].

Per rendere il sistema veramente resiliente per il futuro ed assicurare una robusta valutazione scientifica della sicurezza, efficacia e qualità, dovrebbero, tuttavia, essere affrontate le seguenti criticità:

- **Riesame graduale [Reg Article 6(2)]**: il testo nella Regolamentazione è considerato troppo prescrittivo in alcune sue parti, e sono necessari emendamenti volti a semplificarlo. Ciò garantirà che questa importante opzione per una procedura accelerata non possa, in futuro, risultare limitata a causa di un testo legislativo troppo dettagliato.
- **Valutazione Accelerata (AA) [Reg Article 6(7)]**: per garantire che il quadro sia competitivo e resiliente per il futuro, le tempistiche dovrebbero essere esplicitamente definite prevedendo un 'massimo' di 120 giorni (anziché l'attuale 150 giorni) al fine di favorire tempi di valutazione ancora più brevi e assicurare che la procedura di valutazione accelerata rimanga competitiva, considerando che anche i tempi generali delle procedure sono stati ridotti a 180 giorni (anziché l'attuale 210 giorni). La AA dovrebbe essere consentita anche per le estensioni dell'AIC (come l'introduzione di una nuova formulazione) raggruppate in una nuova indicazione.
- **PRIME [Reg Article 60]**: L'ammissibilità alla procedura PRIME è eccessivamente complessa, limitando il suo valore come strumento di innovazione. Le modifiche introdotte dovrebbero chiarire e ampliare l'ammissibilità a PRIME, ad esempio richiedendo di ottemperare ad una, piuttosto che a tutte, le condizioni elencate nell'articolo. La proposta di normativa non chiarisce se la procedura sia ammissibile anche per nuove indicazioni e manca un'eleggibilità automatica ad altri strumenti, come la valutazione accelerata.

Miglioramento dell'autorizzazione temporanea di emergenza

EFPIA accoglie con favore l'introduzione di un'Autorizzazione Temporanea di Emergenza (TEMA) [Reg Article 30-37] come opzione aggiuntiva che consenta approvazioni rapide in situazioni emergenziali.

EFPIA ritiene che i seguenti cambiamenti migliorerebbero la chiarezza nella legislazione proposta in linea con l'esperienza acquisita durante la pandemia COVID-19:

- Consentire l'uso di TEMA anche per l'approvazione di nuove indicazioni per prodotti già commercializzati.
- Mantenere l'intento di un "processo agile, rapido e semplificato" come descritto nella Relazione Esplicativa del Regolamento e chiarire che la procedura TEMA potrebbe non seguire i requisiti dell'Allegato II (ad esempio, la struttura eCTD).
- Introdurre meccanismi di comunicazione tra l'EMA e gli sviluppatori/MAH prima dell'elaborazione del parere finale.
- Stabilire una procedura amministrativa transitoria fluida per passare da un'autorizzazione TEMA ad una CMA o alla MA completa.
- prevedere a livello dell'UE che l'EMA possa stabilire un periodo transitorio nei casi in cui sia stata presentata una domanda per il rilascio di un'AIC condizionata o completa a seguito della procedura TEMA, per evitare l'interruzione delle forniture.
- In questo periodo di transizione, mantenere l'opzione di trattare anche nuovi pazienti per consentire la flessibilità di ciascuno Stato membro nel gestire la propria specifica situazione epidemiologica.

Rendere possibili indicazioni parallele

Il considerando 51 della Direttiva supporta il focus sulle nuove indicazioni affermando che *"l'inclusione di nuove indicazioni terapeutiche per un medicinale autorizzato contribuisce all'accesso dei pazienti a terapie supplementari e dovrebbe pertanto essere incentivata"*. Oltre al supporto regolatorio, dovrebbero essere considerati specifici incentivi. I moderni metodi di sviluppo dei medicinali possono portare a una generazione di evidenze a sostegno dell'uso di un nuovo medicinale in molteplici indicazioni; tuttavia, né la legislazione attuale né quella proposta consentono la presentazione di dati a sostegno di una nuova indicazione mentre la domanda iniziale è ancora in fase di valutazione. Ciò comporta un ritardo burocratico nell'accesso per i pazienti. La riforma della legislazione farmaceutica è un'opportunità unica e pertanto EFPIA propone di emendare la legislazione proposta [Dir Article 6] per consentire la presentazione di nuove indicazioni in parallelo con la valutazione della AIC iniziale. Sulla base di casi esemplificativi condivisi dai membri di EFPIA, questo permetterebbe di anticipare di 10-12 mesi l'autorizzazione e quindi consentire l'accesso dei pazienti a tali indicazioni.

Rendere possibili parallele modifiche sostanziali alla domanda di sperimentazione clinica mediante deroga al Regolamento sui Trials Clinici 536/2014

L'articolo 177 della proposta di Regolamento consente di apportare le modifiche necessarie agli Allegati del Regolamento sui Trials Clinici 536/2014 (CTR) senza dover riaprire il CTR stesso per una revisione completa. L'attuale divieto di presentare simultaneamente o in parallelo diverse modifiche sostanziali alla domanda di sperimentazione clinica rende più lento e complesso condurre trials clinici nell'UE. L'Allegato 2 del CTR dovrebbe essere modificato per

consentire la presentazione di una domanda di autorizzazione di una modifica sostanziale di uno studio clinico quando un'altra modifica sostanziale è già in fase di revisione dagli Stati membri interessati. Le modifiche sostanziali includono la presentazione di emendamenti al protocollo, così come gli aggiornamenti annuali sulla sicurezza (Investigator Brochure - IB) e gli aggiornamenti sulla qualità (IMPD) che sono fondamentali per la conduzione dello studio e per garantire la sicurezza dei pazienti.

Ampliamento del campo di applicazione dello spazio di sperimentazione normativa (sandbox)

EFPIA accoglie con favore le disposizioni per uno spazio di sperimentazione normativo (o sandbox regolatorio) [Reg Articles 113-115]. Dotare la legislazione farmaceutica di un meccanismo di sandbox regolatorio contribuirà a renderla resiliente per il futuro, anticipando e agevolando l'innovazione attraverso la sperimentazione. Un sandbox regolatorio fornirà un percorso trasparente e personalizzato per far emergere soluzioni innovative anche laddove esistono lacune nella legislazione. In assenza di un sandbox tali soluzioni non potrebbero raggiungere i pazienti. Il sandbox regolatorio dovrebbe funzionare secondo i seguenti principi:

- Favorire partnership e collaborazioni.
- Applicare un approccio basato sul rischio per la salvaguardia e l'adeguamento del quadro regolatorio.
- Offrire un approccio end-to-end: dallo sviluppo (facilitando uno sviluppo agile e la generazione di evidenze) all'approvazione (offrendo un percorso su misura per il mercato).
- Favorire la trasparenza per i diversi stakeholder, ad esempio su cosa, come e quando il sandbox regolatorio potrà essere utilizzato.
- Concentrarsi sul raggiungimento di traguardi e risultati piuttosto che sulle procedure.
- Adottare misure che favoriscano l'acquisizione di nuove conoscenze al fine di aggiornare la legislazione, i regolamenti e le linee guida futuri.
- Creare un quadro regolatorio adattato, agile e prevedibile per nuovi medicinali e tecnologie sanitarie innovative man mano che emergono.

Nell'era della competizione globale, un tale strumento flessibile supporta l'accesso dei pazienti europei a un'innovazione terapeutica senza precedenti e contribuisce ad attirare e trattenere aziende altamente innovative. In assenza di uno strumento del genere, gli sviluppatori di medicinali innovativi potrebbero considerare gli ostacoli regolatori un impedimento allo sviluppo o all'investimento in prodotti complessi.

Sebbene la previsione di un sandbox sia gradita, limitarne l'uso esclusivamente ai farmaci è un'occasione mancata. Con l'accelerazione dei progressi scientifici e tecnologici, i prodotti farmaceutici sono sempre più integrati con altri settori come la nanotecnologia, la biotecnologia, i dispositivi medici, i test diagnostici in vitro, i dati e le applicazioni di intelligenza artificiale, che stanno trasformando il modo in cui innoviamo. È quindi cruciale espandere il campo di applicazione del sandbox regolatorio oltre i farmaci poiché potrebbe essere essenziale il suo utilizzo proprio nell'interazione con diverse legislazioni settoriali (ad esempio, MDR EC 2017/745, IVDR EC 2017/746 e CTR 536/2014). Ciò garantirebbe che queste

soluzioni integrate siano affrontate e regolamentate in modo adeguato. EFPIA intende supportare emendamenti delle disposizioni attuali che consentano ciò.

Supporto a dispositivi medici e dispositivi diagnostici in vitro (IVD) che vengono utilizzati in combinazione con i farmaci attraverso un percorso di consulenza scientifica e valutazione ottimizzato.

L'uso specifico di dispositivi medici e dispositivi diagnostici in vitro (IVD) in combinazione con prodotti medicinali è destinato a crescere ulteriormente e più rapidamente nei prossimi anni come mezzo per migliorare il trattamento dei pazienti. EFPIA accoglie con favore gli aspetti della proposta di legislazione che affrontano molti degli attuali ostacoli legali che ritardano l'accesso dei pazienti europei a queste nuove terapie. Le definizioni introdotte definiscono specificamente i prodotti medicinali utilizzati in combinazione con dispositivi medici e fanno una distinzione tra combinazioni integrate [dove il prodotto medicinale e il dispositivo medico formano un prodotto integrato] e prodotti medicinali in uso esclusivo con in modo esclusivo un dispositivo medico [presente nella stessa confezione o il cui utilizzo è specificatamente indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto].

La proposta di legislazione fa chiarezza sul mandato dell'EMA nella consulenza scientifica e nella valutazione regolatoria di tali tipi di prodotti. Tuttavia, ci sono alcuni aspetti che potrebbero beneficiare di ulteriori perfezionamenti e chiarificazioni.

In particolare, EFPIA ritiene che siano necessari i seguenti cambiamenti per garantire che l'ambito della consulenza scientifica si estenda ai prodotti medicinali utilizzati in combinazione con un dispositivo diagnostico in vitro (compresi i test diagnostici correlati) e per chiarire i requisiti delle evidenze a sostegno di una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

- **Consulenza Scientifica [Articolo 58 del Regolamento] e Consulenza Scientifica Parallela [Articolo 59 del Regolamento]:** L'inclusione di competenze specifiche nel campo dei dispositivi nei Panel di esperti è un primo e positivo riconoscimento dell'importanza di questa competenza. Tuttavia, le disposizioni devono essere più inclusive riguardo ai prodotti medicinali utilizzati con IVD/companion diagnostics. È importante che sia anche garantito il coinvolgimento degli Organismi Notificati nella consulenza scientifica.,
- **Combinazioni integrate di prodotti medicinali con dispositivi medici [Articolo 18 della Direttiva]:** Si suggeriscono modifiche per meglio chiarire le evidenze rese disponibili da un Organismo Notificato per i prodotti integrati e per differenziarle dalle valutazioni di conformità CE per i dispositivi medici.
- **Prodotti medicinali in uso esclusivo con dispositivi medici [Articolo 19 della Direttiva]:** Si suggeriscono modifiche per meglio chiarire le evidenze rese disponibili per le valutazioni di conformità CE per i dispositivi medici e per differenziarle meglio dai prodotti integrati (vedi Articolo 18 sopra).

Espandere del campo di applicazione del concetto di "master files"

L'ambizione dichiarata dalla Commissione è quella di mantenere e potenziare la capacità produttiva dell'Europa e favorire l'innovazione, compresa la digitalizzazione e la sostenibilità ambientale dei processi produttivi. Sebbene alcune migliorie proposte nella legislazione in esame siano da considerarsi favorevoli (ad esempio, l'espansione dell'uso dei master files e le misure sulla produzione decentralizzata), queste non saranno sufficienti ad aumentare significativamente la competitività dell'Europa con riferimento ad una produzione moderna ed avanzata. Attualmente, i master files sono applicabili nell'UE solo per le sostanze chimiche attive. Con l'Articolo 26 della Direttiva, questo concetto viene esteso a un più generico Master File della qualità supplementare, che potrebbe riguardare qualsiasi componente del prodotto finito, compresi gli eccipienti, le sostanze biologiche, gli adiuvanti, ecc. Sebbene questa estensione dei master files rappresenti un miglioramento positivo, essa esclude ancora una priorità chiave quale quella di un Platform Technology Master File (PTMF). Un tale master file (considerato per tecnologie di produzione) costituirebbe un significativo fattore abilitante per la produzione innovativa in Europa. Esempi includono piattaforme di produzione per vaccini a RNA messaggero, terapie a oligonucleotidi, vettori virali per terapie avanzate e piattaforme di produzione in continuo di compresse .

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Le disposizioni relative al Percorso Regolatorio Accelerato per la Revisione dei Medicinali Prioritari (PRIME) e alla Valutazione Accelerata (AA) richiedono ulteriori chiarimenti. L'AA deve essere ampliata per essere applicabile anche alle estensioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio che sono raggruppate in una nuova indicazione.
- Le disposizioni relative all'Applicazione di Uso d'Emergenza Temporaneo (TEMA) devono essere modificate sulla base dell'esperienza acquisita durante la pandemia di COVID-19.
- Vi è la necessità di introdurre una disposizione legale che consenta la presentazione di nuove indicazioni in parallelo con la valutazione dell'AIC iniziale per lo stesso prodotto.
- Occorre sfruttare l'opportunità di apportare modifiche al Regolamento sui Trial Clinici 536/2014 per consentire la presentazione di modifiche sostanziali in parallelo alla stessa domanda di sperimentazione clinica.
- L'ambito del concetto di "sandbox" regolatorio dovrebbe essere sufficientemente ampio da affrontare le esigenze delle future innovazioni (attualmente sconosciute) al di là di un semplice prodotto medicinale.

- La nuova disposizione che offre un supporto integrato alla consulenza scientifica e al percorso di valutazione per i dispositivi medici utilizzati insieme ai prodotti medicinali deve essere ampliata per considerare anche le combinazioni di dispositivi diagnostici in vitro utilizzati in combinazione con i medicinali.
- Una ulteriore espansione del concetto di master file per includere i master file di piattaforme tecnologiche consentirebbe la creazione di un quadro regolatorio leader mondiale per le nuove tecnologie di produzione farmaceutica in Europa.

1.2 Migliorare l'informazione ai pazienti attraverso l'Electronic Product Information Leaflet (ePI)

L'Electronic Product Information Leaflet (ePI) offre significativi vantaggi per i pazienti, gli operatori sanitari, l'industria, i regolatori e l'ambiente, fornendo informazioni accessibili e aggiornate sui medicinali. Le ePI rafforzano l'agilità della catena di approvvigionamento e rappresentano un'opportunità unica per mitigare e prevenire le carenze contribuendo alla sostenibilità ambientale. La proposta di revisione legislativa [Articolo 63 della Direttiva] riconosce l'importanza delle ePI, rende possibile la transizione futura dalle informazioni cartacee ai documenti elettronici e aumenta la flessibilità per rendere le informazioni ai pazienti più incisive. Tuttavia, l'implementazione graduale proposta delle ePI, che dipende dalla disponibilità degli Stati membri, potrebbe essere difficile da attuare, specialmente se il periodo di implementazione da parte di ciascuno Stato membro venga protratto nel tempo.

Pertanto, EFPIA suggerisce di:

- Iniziare la transizione dal formato cartaceo a quello elettronico per le informazioni dei prodotti ad esclusivo uso ospedaliero, compresi i vaccini, prevedendo una breve finestra di implementazione (immediatamente dopo l'entrata in vigore della direttiva), alla luce delle positive molteplici esperienze pilota già in atto. Questo, inizialmente, non dovrebbe includere i prodotti destinati all'autosomministrazione da parte del paziente. La misura coprirebbe anche una lacuna informativa che i pazienti sperimentano oggi, come evidenziato nella survey³ condotta tra i farmacisti ospedalieri.
- Mantenere il periodo di implementazione "Stato membro per Stato membro" il più breve possibile e considerare le esigenze pragmatiche di implementazione, ad esempio nel caso di confezioni destinate a più Stati.
- Trovare una soluzione inclusiva in ciascuno Stato membro per rendere disponibile anche il foglietto illustrativo cartaceo a coloro che lo richiedono, poiché nessun paziente deve essere lasciato indietro.

³ <https://www.eahp.eu/practice-and-policy/ehealth-and-mhealth/ePIsurvey>

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- L'implementazione dell'Electronic Product Information Leaflet (ePI) deve tenere conto degli aspetti pratici, operativi e relativi ai pazienti, ad esempio, consentendo in primo luogo la transizione dei prodotti somministrati da operatori sanitari (HCP), compresi i vaccini, con una breve finestra di implementazione grazie a molteplici positive esperienze pilota già in atto. Le esigenze pragmatiche di implementazione dovrebbero essere considerate, come nel caso di confezioni destinate a più Stati, e dovrebbe essere sviluppato un sistema in ciascuno Stato membro dove un foglio informativo cartaceo sia disponibile per coloro che ne hanno bisogno.

1.3 Ottimizzazione dei dati rilevanti, evitando doppi standards per la valutazione delle evidenze e garantendo un meccanismo collaborativo per il coinvolgimento degli sviluppatori nelle modifiche all'etichetta

Utilizzo di Real World Evidence nelle decisioni regolatorie

Nell'Articolo 166 del Regolamento sui dati personali relativi alla salute, si afferma che l'Agenzia può prendere in considerazione e decidere su ulteriori prove disponibili, *indipendentemente dai dati presentati dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio*. Sulla base di ciò, *il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (SmPC) deve essere aggiornato da parte dei regolatori e dei titolari di autorizzazioni di immissione in commercio (MAH).se le prove aggiuntive hanno un impatto sul rapporto beneficio-rischio di un medicinale.*

Come parte della gestione del ciclo di vita di un farmaco, le aziende innovative aggiornano l'SmPC e il foglietto illustrativo quando vengono generate o raccolte nuove prove di efficacia o sicurezza e sono già obbligate a mantenere aggiornate le informazioni sui loro prodotti in base alle conoscenze scientifiche più attuali, in conformità con la Direttiva 2001/83/CE in vigore. Ciò include le evidenze generate utilizzando fonti di Real World Evidence, e EFPIA supporta l'uso di un appropriata Real World Evidence nell'assunzione di decisioni regolatorie.

Tuttavia, una valutazione data-driven si poggia sul principio che tali valutazioni sia assunta sulla base della totalità delle evidenze. Tutti i flussi di evidenze, indipendentemente dall'origine, dovrebbero essere sottoposti ad uno stesso coerente livello di valutazione con adeguate garanzie procedurali che includano la partecipazione degli sviluppatori, considerando che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è e rimane pienamente responsabile del proprio prodotto per tutte le sue indicazioni autorizzate, indipendentemente dall'origine dei dati che le supportano. Per garantire la trasparenza di ogni procedura, agli sviluppatori dovrebbero essere fornite tutte le evidenze aggiuntive, compresa la documentazione relativa a studio considerati rilevanti, su cui si dovessero basare le decisioni

regolatorie. Il nuovo quadro legislativo deve continuare a garantire che il MAH mantenga la responsabilità e il controllo sulle informazioni relative al prodotto.

Proposta di revisioni del quadro normativo per il repurposing dei farmaci

L'articolo 48 della proposta di Regolamento delinea un quadro normativo per sostenere il repurposing dei medicinali già autorizzati. Secondo questo articolo, i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio (MAH) interessati non avrebbero un ruolo nella decisione sull'inclusione di una nuova indicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPC) e nel relativo foglietto illustrativo, basata su dati generati da terze parti. Secondo EFPIA, i MAH devono rimanere nella posizione di decidere sull'inclusione di una nuova indicazione. Nel farlo, infatti, i MAH dovranno prendere in considerazione una molteplicità di fattori, tra cui la loro competenza nell'area terapeutica, questioni critiche sulla responsabilità e sulla farmacovigilanza, nonché vincoli di produzione e sulla catena di approvvigionamento per l'implementazione di tale nuova indicazione. EFPIA è inoltre preoccupata che l'imposizione di cambiamenti all'etichettatura che non siano stati attentamente esaminati e discussi con il MAH non saranno di beneficio per gli interessi dei pazienti. L'esperienza e la capacità del MAH come sviluppatore, unitamente alle approfondite conoscenze del medicinale, sono essenziali per informare e sostenere l'implementazione di una nuova indicazione e la relativa prescrizione ed uso sia per gli operatori sanitari sia per i pazienti. Per questi motivi, EFPIA ritiene fermamente che le misure volte a stimolare il repurposing debbano necessariamente coinvolgere i MAH pertinenti nel processo. Ciò può essere realizzato attraverso un sistema non vincolante per la valutazione delle evidenze raccolte e dovrebbe basarsi su progetti pilota multi-stakeholder guidati dall'EMA con il supporto delle Autorità Competenti Nazionali e di altri portatori di interessi (compresi pazienti e industria). Inoltre, dovrebbero essere introdotte misure di salvaguardia per garantire ai pazienti che verranno applicati gli stessi standard di evidenze, indipendentemente dalla natura della domanda di estensione.

Principi per i biosimilari

Come per tutti i tipi di medicinali, EFPIA ritiene che i biosimilari debbano essere regolamentati sulla base di principi scientifici solidi e di standard regolatori di sicurezza, efficacia e qualità consolidati. La Commissione europea ha proposto una nuova categoria di "bio-hybrids" [articolo 12 della Direttiva], quali biosimilari aventi differenze in termini di potenza, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazione terapeutica. Se attuata, EFPIA ritiene che questa categoria aggiuntiva, che andrebbe oltre alla definizione ben consolidata e compresa di "biosimilare", introdurrebbe una confusione non necessaria per tutte le parti interessate, e soprattutto per i pazienti e gli operatori sanitari. EFPIA propone che tutti i biosimilari dei medicinali biologici siano valutati in modo appropriato seguendo un articolo 11 potenziato rispetto a quanto proposto nella nuova Direttiva ("domande relative a medicinali biosimilari"). Inoltre, per garantire una valutazione scientifica robusta, tutti questi prodotti dovrebbero essere inclusi nella Procedura Centralizzata aggiornando di conseguenza l'Allegato 1 del Regolamento.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Tutti i flussi di evidenze, indipendentemente dall'origine, dovrebbero essere sottoposti ad una revisione coerente e rigorosa con adeguate garanzie procedurali, che coinvolgano gli sviluppatori di medicinali nelle decisioni sulle proprie indicazioni terapeutiche.
- Le misure per stimolare il riuso devono coinvolgere direttamente i MAH e basarsi su un sistema non vincolante per la valutazione scientifica delle prove.
- Deve essere assicurato che i solidi principi scientifici già in vigore per valutare i biosimilari continuino ad essere utilizzati e che non vengano create nuove categorie non necessarie e complesse, come i "bio-hybrid".

1.4 Sostegno alle produzioni innovative in Europa e garanzie per la qualità dei medicinali

Per incentivare e facilitare i processi di aggiornamento tecnologico e ridurre oneri inutili che non contribuiscono alla qualità dei medicinali o alla sicurezza delle catene di approvvigionamento, sarà importante affrontare le seguenti criticità.

Requisiti per la Domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAA) – Allegato II

La struttura e il livello di dettaglio dell'Allegato II (attuale Allegato I della Direttiva) equivalgono nella pratica a un "blocco tecnologico". La struttura e i requisiti non sono in linea con le moderne linee guida ICH, in quanto uno degli aspetti predominanti per il futuro, ovvero quello relativo ai miglioramenti digitali, è omesso e lo stesso Allegato non sembra progettato per incorporare tecnologie di produzione innovative. Inoltre, l'attuale rigidità della struttura limita l'implementazione di linee guida chiave sviluppate per consentire l'innovazione, come l'ICH Q12 (Considerazioni tecniche e regolatorie per la gestione del ciclo di vita del prodotto farmaceutico) creando un grave ostacolo all'implementazione della revisione dell'ICH M4Q (Documento tecnico comune per la registrazione di medicinali per uso umano – qualità) e a qualsiasi futuro ridisegno del dossier di qualità che voglia consentire presentazioni o controlli di produzione digitali. Pertanto, EFPIA raccomanda che la parte sulla Qualità dell'Allegato II sia ampiamente semplificata e rivista. La Commissione ha indicato che ciò sarà fatto attraverso atti delegati che dovranno, tuttavia, garantire un contenuto, una flessibilità e un livello di dettaglio appropriati.

Disposizioni per l'allineamento dei flussi fiscali con quelli finanziari

Storicamente, molte aziende farmaceutiche hanno separato i flussi fiscali da quelli legati alla proprietà (titolo) dei loro prodotti per diverse ragioni commerciali, allineandosi alle rispettive normative finanziarie. Un tipico esempio di tale situazione si verifica quando un medicinale viene prodotto nell'UE ma è di proprietà di un'altra filiale dello stesso gruppo aziendale con sede al di fuori dell'UE (ad esempio, in Svizzera, nel Regno Unito o negli Stati Uniti). La

distribuzione locale in ciascuno degli Stati membri è gestita da una filiale locale dell'azienda, debitamente autorizzata come grossista. I clienti (distributori indipendenti, ospedali o farmacie) effettuano ordini di forniture con la stessa filiale di vendita locale, che quindi organizza la consegna fisica dei prodotti al cliente dal territorio dell'UE e fattura i prodotti dopo averne ottenuta la proprietà dall'entità extracomunitaria dello stesso gruppo aziendale.

Le nuove disposizioni dell'Articolo 166 della Direttiva mirano ad affrontare la preoccupazione che, quando la proprietà di un medicinale è detenuta da un'entità al di fuori dello EEA, può essere difficile garantire l'integrità della catena di approvvigionamento e identificare chi è responsabile del medicinale in caso di difetto. Riteniamo che questa preoccupazione non sia fondata. Non esiste alcuna falla nella responsabilità della catena di approvvigionamento, indipendentemente da chi detiene il titolo legale dei prodotti. Le leggi dell'UE e degli Stati membri applicabili alla distribuzione all'ingrosso, insieme ai rispettivi requisiti di Buona Pratica di Distribuzione (GDP) introdotti con la Direttiva sui medicinali contraffatti, prevedono una catena di approvvigionamento chiusa con controlli multipli e sovrapposti, che sono pre-approvati prima che sia concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Queste disposizioni si applicano in ogni fase della catena di approvvigionamento fino alla consegna del prodotto al paziente. Quando la proprietà legale di un prodotto conservato all'interno dell'UE è temporaneamente detenuta al di fuori dello EEA, tutte le regole della catena di approvvigionamento dell'UE/EEA sono applicate integralmente, compresi i GDP, in conformità con il loro scopo: (i) le autorità pre-approvano requisiti specifici per la produzione e la distribuzione di medicinali; (ii) tutti i lotti vengono certificati prima del rilascio; (iii) le scorte vengono spedite solo tra attori autorizzati all'interno del territorio EEA; (iv) è richiesta una due-diligence sui fornitori relativa alla loro reputazione e affidabilità e relativa a qualsiasi offerta suscettibile di essere falsificata, o insolitamente grande o a prezzi fuori dal range; (v) sono previste verifiche specifiche per impedire l'ingresso di prodotti contraffatti; (vi) tutte le transazioni sono registrate, disponibili per l'ispezione e i prodotti possono essere completamente tracciati; e (vii) infine, tutte le parti nella catena di approvvigionamento dell'UE sono legalmente obbligate a cooperare con eventuali richiami.

Queste misure garantiscono la qualità e l'integrità dei prodotti e della catena di approvvigionamento e consentono alle autorità competenti di verificare in ogni momento dove si trovano i prodotti. Sono, quindi, in grado di far rispettare tutte le regole che possono influire sulla sicurezza dei prodotti e sull'integrità della catena di approvvigionamento. Nessuno degli obblighi per garantire l'integrità dei prodotti, l'integrità della catena di approvvigionamento dell'UE/EEA e la sicurezza dei consumatori è in alcun modo legato alla proprietà o al titolo legale dei medicinali. Inoltre, nessun attore nella catena di approvvigionamento dell'UE sarebbe in grado di sottrarsi alle proprie responsabilità e liability rispetto alla conformità alle regole della catena di approvvigionamento semplicemente dichiarando che la proprietà del prodotto è temporaneamente detenuta da un'altra entità legale all'interno di un gruppo aziendale. Lo stesso vale per eventuali richieste di risarcimento da parte di pazienti in base alla responsabilità sul prodotto e alle regole GMP/GDP. Tali eventuali richieste, inoltre, non dipendono dal titolo legale.

Applicazione del concetto di affidamento unilaterale a comprovate autorità non-UE per l'esenzione dai test di importazione

La proposta di legislazione [Dir Articolo 153.1b] impone ancora i test di rilascio dei medicinali importati da paesi terzi. Questo duplica i test di rilascio alla produzione, non è ecologicamente sostenibile, riduce la durata di conservazione e distrugge essenzialmente medicinali preziosi che non possono raggiungere i pazienti. Tali test obbligatori possono già essere esentati se vengono adottate disposizioni adeguate, come Accordi di mutuo Riconoscimento [MRA / AACA; Dir 153.2]. L'esenzione dalla duplicazione dei test di rilascio dovrebbe essere ulteriormente ampliata applicando il nuovo concetto di affidamento unilaterale per le ispezioni da parte di autorità non-UE affidabili anche all'esenzione dai test di rilascio [Dir Articoli 188.4a e 190.1d]. Pertanto, le esenzioni dai test di rilascio potrebbero essere applicate per la fornitura da quei "paesi in elenco" secondo la procedura indicata nell'Articolo 158.3.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Evitare un "blocco tecnologico" introducendo una struttura e un livello di dettaglio proporzionati nell'Allegato II (attuale Allegato I della Direttiva) compatibili con le linee guida rilevanti ICH Q12 e M4Q.
- Esentare la disposizione per l'allineamento dei flussi fiscali con quelli finanziari per le transazioni all'interno dello stesso gruppo aziendale.
- Applicare il concetto di affidamento unilaterale ad autorità non-UE affidabili per consentire la possibilità di esenzione dalla duplicazione di test di rilascio.

1.5 Sostenere un aumento della trasparenza, del coordinamento e dell'armonizzazione delle hospital exemptions (HE)

EFPIA accoglie favorevolmente le nuove norme proposte nella legislazione [Dir Articolo 2] per introdurre una maggiore trasparenza, coordinamento, supervisione e armonizzazione tra gli Stati membri per gli Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) preparati sulla base dell'esenzione ospedaliera (HE). Queste norme e gli atti attuativi proposti dovrebbero garantire che l'uso delle esenzioni ospedaliere rimanga fedele al suo scopo, ovvero: consentire l'uso clinico di ATMP senza un'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per un singolo paziente con un urgente bisogno medico non soddisfatto in determinate condizioni. A tal fine, EFPIA chiede chiarimenti [Dir Art 2.1] sull'interpretazione del concetto di *'su base non routinaria'* per garantire che l'approvazione dell'esenzione ospedaliera venga concessa solo quando nessuna alternativa terapeutica autorizzata o in fase di sperimentazione clinica possa soddisfare le esigenze specifiche del paziente. Quando possibile, le sperimentazioni cliniche dovrebbero essere sempre preferite alle esenzioni

ospedaliere, poiché il processo di revisione delle sperimentazioni cliniche offre uno standard di sicurezza più elevato per i pazienti e i risultati delle sperimentazioni cliniche possono essere utili ad altri pazienti. Le informazioni raccolte sull'uso delle eccezioni ospedaliere dovrebbero essere rese pubblicamente disponibili e i requisiti di raccolta e segnalazione dei dati [Dir Art 2.4-6] dovrebbero garantire che i dati relativi a problemi di qualità del prodotto siano raccolti e segnalati anche se non comportano immediati impatti evidenti sulla sicurezza ed efficacia. Le conoscenze derivate dai dati di qualità sulla produzione di ATMP in base all'HE potrebbero, infatti, essere utili sia per i regolatori che per gli sviluppatori e potrebbero essere analizzate e comprese solo se adeguatamente segnalate.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Chiarire l'interpretazione di "*su base non routinaria*" per garantire che l'approvazione dell'esenzione ospedaliera venga concessa solo nei casi in cui nessuna alternativa terapeutica autorizzata o in fase di sperimentazione clinica possa soddisfare le esigenze specifiche del paziente.

1.6 Procedura centralizzata per la valutazione di medicinali sperimentali (IMPs) che consistono in organismi geneticamente modificati (OGM)

EFPIA accoglie favorevolmente l'introduzione di una procedura centralizzata più efficiente per la valutazione del rischio ambientale e l'autorizzazione all'uso di un medicinale contenente un OGM in una sperimentazione clinica [Regolamento Articolo 177 che modifica il Regolamento sugli studi clinici (UE) n. 536/2014]. La proposta della Commissione rappresenta un miglioramento rispetto agli attuali requisiti in materia di OGM che risultano essere frammentati tra le autorità competenti degli Stati membri ed è un positivo passo avanti verso la creazione di un contesto europeo più efficiente e funzionale in cui condurre sperimentazioni cliniche per questi tipi di prodotti innovativi. Positiva, inoltre, è la possibilità di presentare una Valutazione del Rischio Ambientale (ERA) per tali medicinali (insieme a qualsiasi altro documento, come i Common Application Forms) tramite il Sistema europeo di Informazione sugli Studi Clinici. Allo stesso modo, è positivo il fatto che a livello nazionale per gli OGM non saranno richiesti ulteriori requisiti per la sottomissione di dati aggiuntivi.

Chiediamo che ciò sia reso più esplicito negli 'atti delegati [rif. a Regolamento Articolo 177.1]. Inoltre, nonostante il riferimento all'Allegato II della Direttiva 2001/18/CE, gli stessi atti delegati dovranno:

- garantire che l'ERA sia flessibile e adattabile a questo tipo di prodotti medicinali;
- affrontare come saranno protette le informazioni commercialmente riservate;
- introdurre un approccio proporzionato al rischio relativamente al contenuto e alle procedure per le valutazioni della ERA riferibili a medicinali sperimentali contenenti OGM che siano già ben caratterizzati e che non sopravvivono nell'ambiente, ad

esempio, rAAV, prodotti cellulari CAR, e quei prodotti che sono già stati valutati come parte di uno studio clinico precedente.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Relativamente agli OGM, utilizzare l'atto delegato per confermare esplicitamente che non saranno previsti ulteriori requisiti o la richiesta di presentazione di dati a livello nazionale e adottare un approccio proporzionato al rischio per definire i contenuti e le procedure per la valutazione del rischio ambientale.

1.7 Chiarire le interazioni tra il quadro legislativo riferito ai medicinali e il Regolamento per le Sostanze di Origine Umana (SoHO)

L'interazione tra la proposta di Regolamento [Articolo 201] e di Direttiva per i medicinali e la proposta di Regolamento sulle Sostanze di Origine Umana (SoHO) [Articolo 14] è un aspetto importante soprattutto per i medicinali a base di terapie avanzate (ATMP), in quanto riguarda la classificazione dei "prodotti borderline", l'importazione e l'esportazione di SoHO destinati alla produzione di un medicinale e l'applicabilità dei requisiti SoHO per i medicinali sperimentali. Un maggiore coordinamento sullo status regolatorio è un passo positivo per evitare decisioni potenzialmente contrastanti tra gli Stati membri. Tuttavia, sarebbe importante che il processo garantisca una interazione efficiente tra il SoHO Coordination Board e l'EMA vigilando affinché siano mitigati i rischi legati alla riservatezza.

Poiché gli ATMP rientrano nell'ambito della procedura centralizzata dell'EMA, sarebbe importante che ci fosse un riferimento incrociato tra le parti rilevanti del Regolamento [Articolo 61] e della Direttiva [Articolo 201] al fine di garantire che gli Stati membri interagiscano con l'EMA su questioni relative allo status regolatorio di questi prodotti. Questo eviterebbe decisioni non armonizzate su prodotti che coinvolgono tessuti e cellule e che potrebbero rientrare nella definizione di ATMP. Sarà importante chiarire il funzionamento della proposta di legislazione farmaceutica rispetto al Regolamento SoHO [Articolo 42] per l'importazione e l'esportazione di SoHO destinati alla produzione di medicinali per evitare un ulteriore onere regolatorio.

Inoltre, c'è una mancanza di chiarezza sull'applicazione ai medicinali sperimentali rispetto a quanto previsto nella proposta di Regolamento SoHO. Nello stesso, infatti, non viene fatto alcun riferimento [Articoli 2.3 e Considerando 11] a medicinali o ATMP prodotti nell'ambito del Regolamento sugli Studi Clinici 536/2014. La proposta di Regolamento sui Medicinali [Articolo 177] cerca, invece, di emendare il Regolamento sugli Studi Clinici e potrebbe essere utile a chiarire che, per quanto riguarda i medicinali sperimentali, il Regolamento SoHO si applica solo alle attività non già coperte dal Regolamento sugli Studi Clinici.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Garantire che la proposta di nuova legislazione sui medicinali sia del tutto integrata con il Regolamento sugli Studi Clinici e il Regolamento sulle Sostanze di Origine Umana.

2. Previsioni relative alla *Regulatory data protection*

2.1 Riduzione e modulazione della protezione dei dati

- EFPIA chiede un quadro di proprietà intellettuale (PI) robusto e affidabile per sostenere l'industria biofarmaceutica innovativa in Europa. Le aziende forniscono un insieme significativo di dati relativi a test farmaceutici, test preclinici e studi clinici come parte del processo di autorizzazione all'immissione in commercio. Attualmente, questi dati sono protetti per un periodo prestabilito durante il quale un richiedente successivo non può fare affidamento su di essi per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio.
- L'attuale quadro legale europeo per i medicinali, mira a creare un mercato sano e competitivo, poiché il periodo di esclusività consente sia all'inventore un ritorno sui propri investimenti, sia ai produttori di medicinali fuori brevetto di entrare rapidamente sul mercato alla scadenza della protezione. Dovrebbe essere valutato attentamente se valga la pena modificare questo equilibrio. Lo stesso Regulatory Scrutiny Board ha dichiarato che la riduzione dei periodi di protezione regolatoria potrebbe influire sulla *"capacità del settore di finanziare la futura innovazione e mantenere una competitività a livello internazionale"* e potrebbero verificarsi *"conseguenze non intenzionali a lungo termine sulla capacità di innovazione, sui prezzi, sull'accesso e sulla competitività"*.
- L'Europa è in ritardo rispetto ad altre regioni da diversi decenni sia in termini di competitività del sistema degli investimenti in R&S, sia in termini di accesso ai medicinali. Se l'Europa vuole essere all'avanguardia nell'innovazione biofarmaceutica, così da attrarre investimenti per lo sviluppo di nuovi farmaci e studi clinici per i suoi pazienti, deve cogliere questa opportunità rafforzando - anziché indebolendo - questo aspetto fondamentale. Sono necessari incentivi robusti, realizzabili e prevedibili che premiano gli investimenti in R&S e incoraggiano la crescita del settore farmaceutico. I cambiamenti al quadro di proprietà intellettuale per i medicinali, proposti nel Patent Package (compresa la licenza obbligatoria a livello dell'UE), aggravano ulteriormente la proposta di riduzione della protezione regolatoria dei dati contenuta nella nuova legislazione farmaceutica. Insieme, queste misure rappresentano una sinergia negativa che porta a un indebolimento significativo del regime di incentivi dell'UE.

La proposta della Commissione

Negli articoli 80-82 del progetto di Direttiva, la Commissione propone di ridurre l'attuale durata della protezione dei dati regolatori da otto a sei anni con possibilità di estensioni legate a determinate condizioni che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono rispettare. Gli articoli prevedono, infatti, due anni aggiuntivi in caso di commercializzazione e fornitura continua dei farmaci in tutti i 27 Stati membri entro due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio (tre anni per le PMI), sei mesi in caso in cui il prodotto risponda a necessità mediche insoddisfatte e sei mesi nel caso siano stati effettuati studi clinici comparativi. Infine, è prevista la possibilità di un anno aggiuntivo per una nuova indicazione terapeutica. Rimarrebbero invariate le condizioni attuali relative all'autorizzazione di una nuova indicazione con un beneficio clinico significativo e i due anni di esclusiva di mercato che si aggiungono alla protezione dei dati regolatori, durante i quali un prodotto generico concorrente non può essere immesso sul mercato.

Il punto di vista di EFPIA

EFPIA esprime forti preoccupazioni riguardo alla proposta della Commissione, che mina la prevedibilità dell'attuale quadro di proprietà intellettuale nell'UE. Questo non solo non migliorerà l'accesso ai medicinali per i pazienti europei, ma, contrariamente all'obiettivo di rendere l'Europa un hub attrattivo per l'innovazione, danneggerà l'innovazione stessa.

Riduzione della durata base della protezione dei dati regolatori (RDP)

L'Europa negli ultimi 20 anni ha perso attrattività quale sede per gli investimenti in R&S rispetto agli Stati Uniti e alla Cina. Questa tendenza deve essere invertita e allineata alle Conclusioni del Consiglio Europeo di Marzo 2023, secondo le quali l'UE dovrebbe cercare di rafforzare, non indebolire, gli incentivi per l'innovazione medica. Una riduzione della durata della protezione dei dati da otto a sei anni sarebbe un passo esattamente nella direzione opposta, riducendo l'attrattiva dell'UE come sede per gli investimenti in R&S. La RDP è un fattore chiave, ex-ante, per tutti gli investimenti in R&S in quanto ultimo diritto di protezione. È il principale driver di esclusività per circa 1/3 dei medicinali innovativi ed è particolarmente importante per le terapie avanzate e per aree terapeutiche con tempi di sviluppo lunghi e/o difficili. La RDP garantisce una esclusività su cui le imprese possono pianificare gli investimenti in modo affidabile e mitigare i propri rischi, poiché la protezione brevettuale/SPC potrebbe non essere affidabile o durare abbastanza a lungo a causa di tempi di sviluppo prolungati. Concretamente, la proposta attuale potrebbe portare a una diminuzione degli investimenti per quei prodotti più suscettibili ad essere genericati, indipendentemente dai benefici offerti ai pazienti e ancor di più per i prodotti complessi che richiedono studi clinici lunghi. Una riduzione generale di due anni della durata della protezione dei dati, con una possibilità di recupero non prevedibile e in pratica non attuabile in quanto dipendente da fattori al di fuori del controllo dell'azienda, quali, ad esempio, la commercializzazione e l'approvvigionamento continuo di un determinato medicinale in tutti e 27 gli Stati membri entro due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio, avrà il solo effetto di erodere la fiducia necessaria a sostenere la certezza degli investimenti in R&S. Le rimanenti proposte di modulazione legate ai bisogni medici non soddisfatti e agli studi comparativi sono sottodimensionate in termini di incentivo offerto rispetto ai costi sostenuti e al tempo necessario per raggiungerli, e/o hanno probabilità di successo legate a criteri stringenti e

impossibili da prevedere. Nel complesso, la proposta è quindi di fatto una riduzione degli incentivi per la R&S.

Tutto ciò acuirà il divario dell'attrattività e competitività della R&S in Europa rispetto al livello globale, specialmente rispetto agli Stati Uniti. Divario cresciuto di 23 miliardi di euro negli ultimi due decenni. Nel confronto tra le due giurisdizioni ed ecosistemi, gli Stati Uniti offrono un'applicazione affidabile della IP grazie al patent linkage, un accesso più rapido al mercato in tutti e 50 gli Stati attraverso l'approvazione FDA, una determinazione del prezzo basata sul mercato e una protezione di più lunga durata per i prodotti biologici. L'unico punto positivo del contesto europeo è un regime di RDP più esteso per le small molecole: incentivo che la proposta della Commissione tende a erodere. L'adozione di questa proposta avrà un effetto paralizzante sull'ecosistema farmaceutico dell'UE, accelerando un declino già ventennale dell'Europa come sede per gli investimenti in R&S e in produzione.

In parallelo alla legislazione farmaceutica, la proposta di riduzione della protezione della RDP è aggravata dalle modifiche proposte al quadro della proprietà intellettuale per i medicinali nel Patent Package (compresa la licenza obbligatoria a livello UE). Insieme, queste misure implicano una sinergia negativa che rappresenta un indebolimento significativo del regime di incentivi dell'UE.

RDP connesso ad accesso e fornitura continua

EFPIA si oppone fermamente all'approccio proposto di collegare il periodo di protezione dei dati, finalizzato ad incentivare la R&S, alle condizioni di accesso negli Stati membri. Il vincolo alla "disponibilità e fornitura continua" in tutti i 27 Paesi implica che gli incentivi per la R&S siano dipendenti da condizioni almeno parzialmente fuori del controllo degli sviluppatori di farmaci, diventando, quindi, impossibili da prevedere. Molti dei fattori che giocano un ruolo significativo nelle disparità e nei ritardi nell'accesso, quali il bilancio sanitario degli Stati membri, le scelte di prioritizzazione e le infrastrutture sanitarie, le condizioni di prezzo e rimborso e le capacità di finanziamento, sono al di fuori delle competenze della Commissione UE, del controllo degli sviluppatori di farmaci. Anche nelle migliori circostanze, concludere le negoziazioni di prezzo e rimborso con 27 Stati membri entro due anni sarebbe una condizione quasi impossibile da soddisfare per la maggior parte delle aziende e non realistica per le PMI.

Fondamentalmente, la condizionalità della RDP non affronta le ragioni alla base delle disparità di accesso nella UE e non potrà, quindi, avere un impatto significativo né sull'accesso, né sulla sostenibilità. I governi nazionali dispongono già di strumenti per facilitare l'accesso ai nuovi medicinali, garantendo nel contempo la sostenibilità del bilancio. La spesa farmaceutica è rimasta stabile rispetto alla spesa sanitaria totale in tutti i paesi europei negli ultimi 20 anni, rappresentando circa il 15% della spesa sanitaria totale.

Le aziende associate ad EFPIA hanno già adottato azioni concrete per contribuire a un sistema più equo. Secondo i nostri dati, l'impegno assunto dall'industria a presentare richieste di prezzo e rimborso dei medicinali in tutti e 27 gli Stati membri entro due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio europea aumenterebbe l'accesso dell'18%-

64%, rispetto all'8%-15% stimato dalla Commissione europea quale impatto delle sue proposte.

RDP collegato a necessità mediche non soddisfatte (UMN)

Lo sviluppo dei medicinali richiede molti anni ed è sempre fatto con l'ambizione di affrontare una UMN, che può essere descritta come qualsiasi condizione medica che non viene adeguatamente prevenuta, trattata o diagnosticata da interventi terapeutici già autorizzati. Tuttavia, è impossibile sapere in anticipo se uno specifico investimento in un progetto sarà in grado di offrire una valida soluzione ad un UMN. Date le lunghe e rischiose tempistiche di sviluppo, è possibile che gli UMN possano cambiare nel tempo. Inoltre, poiché la definizione di UMN è molto stringente, ne risulta una mancanza di prevedibilità dell'incentivo con un conseguente indebolimento dell'impatto che riduce o elimina la spinta delle aziende a investire nella R&S. Inoltre, la R&S finalizzata ad affrontare un determinato aspetto di una patologia porta spesso a sviluppi positivi e persino innovazioni rivoluzionarie in altre aree. Limitare gli incentivi a determinate categorie definite ignora, quindi, la realtà della scienza. Pertanto, è cruciale sviluppare una definizione di UMN più inclusiva e centrata sul paziente. Riconoscendo il valore dell'innovazione e incoraggiando progressi nella prevenzione, nei trattamenti e nelle cure, l'Europa può garantire che nessun paziente venga lasciato indietro.

RDP collegato a trial comparativi

Infine, è inappropriato suggerire che i trial comparativi debbano essere incentivati unicamente per sostenere le decisioni sul prezzo e rimborso dei farmaci. Questa assunzione non tiene adeguatamente conto delle considerazioni scientifiche ed etiche dei programmi di sviluppo. Tali programmi dovrebbero esplicitamente considerare prioritarie proprio quelle popolazioni di pazienti che sono limitate (bambini, malattie rare) e per cui è cruciale un uso esteso dei dati di Real World Evidence e della pratica clinica.

È tuttavia importante riconoscere e premiare gli sforzi nel condurre trial comparativi. Questo incentivo, pertanto, dovrebbe essere esteso al fine di consentire la presentazione di dati di trial clinici comparativi post-approvazione in quanto spesso non è possibile fornire dati comparativi al momento della presentazione iniziale della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. A titolo di esempio, i dati confermativi per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio condizionate sono forniti dopo l'approvazione, così come lo sono i dati comparativi relativi ad una nuova indicazione o qualsiasi altra variazione.

Colmare il divario

Un sistema di incentivi più robusto e prevedibile è essenziale per l'Europa se si vuole aspirare a diventare leader mondiale nella R&S farmaceutica e aumentare l'attrattiva dell'UE come sede per degli investimenti. EFPIA raccomanda l'adozione di incentivi significativi e prevedibili, che siano assegnabili in modo equo, al fine di incoraggiare ulteriori investimenti in R&S. Concretamente, ciò significherebbe rafforzare la base di RDP e dell'OME rispetto alla legislazione esistente, nonché incentivare de facto i medicinali che rispondono a una definizione di UMN centrata sul paziente nonché la conduzione di trial clinici comparativi. È importante garantire che eventuali incentivi all'innovazione siano collegati all'innovazione e non a disposizioni per l'accesso che spesso sono al di fuori del controllo dei titolari delle

autorizzazioni all'immissione in commercio e, dati gli attuali sistemi di approvvigionamento in Europa, non attuabili per prodotti come i vaccini. In questo modo rafforzerebbero la competitività dell'UE rispetto ad altri contesti e, di conseguenza, rivitalizzerebbero le pipeline dei medicinali innovativi contribuendo a favorire l'accesso dei pazienti europei alle ultime tecnologie

2.2 Bolar exemption

La proposta della Commissione

Nell'Art. 85 della Direttiva, la Commissione ha proposto di ampliare notevolmente la portata dell'esenzione Bolar. In precedenza, la Bolar exemption includeva solo le azioni dei produttori di generici intraprese al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio (MA). Ora, l'ampliamento dell'esenzione proposto include nel suo ambito di applicazione anche studi e sperimentazioni per generare dati per le valutazioni della tecnologia sanitaria (HTA) e il processo di pricing e rimborso (P&R), anche laddove compiute da terzi.

Punto di vista di EFPIA

EFPIA è fortemente preoccupata per l'estensione della Bolar exemption oltre agli ambiti relativi all'approvazione, in quanto questo potrebbe compromettere un'applicazione efficace dei diritti di proprietà intellettuale (IP) per i prodotti farmaceutici e ridurre la fiducia nella affidabilità del regime di IP nel suo complesso, minacciando, conseguentemente, la competitività europea.

Come questione preliminare, la necessità di ampliare la Bolar exemption non è ben articolata. Secondo gli ultimi dati di IQVIA, nel complesso in Europa, l'industria generica sta già lanciando i propri prodotti il giorno successivo alla scadenza della protezione IP ("Day 1") e, in media, questo avviene anche anticipatamente in Europa centrale e orientale. Coloro che richiedono un'autorizzazione per farmaci generici/biosimilari non hanno nemmeno la necessità di condurre studi o sperimentazioni al fine di generare dati a supporto delle valutazioni di HTA o di P&R.

Inoltre, va sottolineato come la valutazione sull'impatto delle nuove proposte legislative non abbia considerato un'estensione della Bolar exemption.

Un ulteriore indebolimento dei diritti di IP non è necessario per incoraggiare il lancio dei prodotti generici: la IP non è di alcun ostacolo al modello di business dell'industria dei farmaci generici dell'UE, che, è dimostrato, lancia i propri prodotti dove ci sono adeguate opportunità commerciali da perseguire. Al contrario, la proposta potrebbe causare danni ingiustificati all'ecosistema dell'innovazione. Senza un sistema di patent linkage come quello degli Stati Uniti, i titolari di diritti di IP sono, infatti, costretti a fare affidamento su azioni come il deposito di una domanda di P&R come punto di trigger per impedire lanci anticipati. Ad oggi, tali domande sono in gran parte valutate dai tribunali come una minaccia imminente di violazione. Il linguaggio contenuto nella proposta legge, invece, sembra rendere le attività di P&R esenti da violazione e/o non più utilizzabili come trigger per procedimenti di ingiunzione preliminare. Senza chiarezza su questo punto chiave, si minerebbe non solo l'esigibilità dei diritti di

brevetto/SPC nell'UE, ma si incoraggerebbero lanci temerari, esentando ulteriori attività pre-commerciali altrimenti in violazione.

Nel complesso, data l'assenza di un patent linkage nell'UE, ciò danneggerebbe l'equilibrio tra il lancio tempestivo dei generici e la capacità degli innovatori di far rispettare i propri brevetti impedendo lanci anticipati, compromettendo l'integrità del sistema di IP a cui gli innovatori si affidano per continuare a investire in modo significativo nella ricerca e sviluppo di nuove terapie per i pazienti europei.

EFPIA supporta la Bolar exemption per le attività legate alle ricerche condotte ai fini dell'approvazione regolatoria, quale elemento facilitatore per l'ottenimento di un'approvazione efficiente pur preservando l'integrità e la funzione del sistema brevettuale. Pertanto, auspica si voglia rinunciare ad una estensione della Bolar exemption, limitandola alle attività svolte esclusivamente per scopi di autorizzazione all'immissione in commercio, comprese quelle svolte dagli innovatori o da terzi.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Per colmare il divario degli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&D) tra l'UE e le altre giurisdizioni, è necessario un sistema di incentivi più forte e prevedibile.
- EFPIA raccomanda che gli incentivi possano essere significativi e prevedibili, ottenibili in modo equo, al fine di incoraggiare ulteriori investimenti in R&D rispetto al presente.
- EFPIA supporta una Bolar exemption per le attività legate alle ricerche finalizzate all'ottenimento dell'approvazione regolatoria, quale strumento per facilitare un'approvazione efficiente preservando l'integrità e la funzione del sistema di brevetti europeo. Auspica si voglia rinunciare ad una estensione della Bolar exemption, limitandola alle attività svolte esclusivamente per scopi di autorizzazione all'immissione in commercio, comprese quelle svolte dagli innovatori o da terzi.

3. Bisogni medici insoddisfatti (UMN)

Occuparsi di UMN è una parte fondamentale dell'innovazione farmaceutica poiché l'industria punta sempre a sviluppare prodotti medicinali volti a migliorare e allungare la vita dei pazienti. L'UMN è un concetto rilevante lungo l'intera catena del valore, dalla scoperta del farmaco alla definizione del P&R. Data la molteplicità degli attori coinvolti e degli incentivi in gioco, trovare un accordo su una definizione comune per valutare tali esigenze è un esercizio importante e, al contempo, impegnativo. Richiede una conoscenza olistica in quanto l'UMN può concretizzarsi in modi molto diversi ed evolvere nel tempo.

Proposta della Commissione

L'Art. 83 della Direttiva e l'Art. 70 del Regolamento propongono di estendere la durata degli incentivi o di fornire l'accesso a vari supporti regolatori (ad esempio PRIME), se un prodotto soddisfa i seguenti criteri che definiscono l'UMN: livello della malattia (potenzialmente letale o gravemente debilitante) e tipologia del prodotto (se esiste già un altro medicinale autorizzato e, in tal caso, se rimane un'elevata mortalità o morbilità della malattia). Poiché i farmaci orfani (OMPs) verrebbero considerati di default come rispondenti a un bisogno medico non soddisfatto, la Commissione ha introdotto ulteriori criteri per identificare un bisogno medico altamente insoddisfatto (HUMN), cui corrisponderebbe un'estensione dell'esclusività di mercato per i medicinali orfani. Questi ulteriori criteri prevedono che non sia disponibile alcun altro medicinale o che il medicinale in fase di sviluppo rappresenti un eccezionale progresso terapeutico (oltre al significativo beneficio già richiesto per i farmaci orfani). In entrambi i casi, il nuovo medicinale deve essere in grado di ridurre in modo significativo la mortalità o la morbilità. Inoltre, l'Art. 162 del Regolamento stabilisce che l'EMA possa estendere il processo di consultazione per la predisposizione di linee guida sull'UMN agli organismi di valutazione della tecnologia sanitaria (HTA) e agli enti nazionali di P&R e possa coinvolgere i pazienti, gli sviluppatori, gli operatori sanitari, le industrie e altri attori interessati.

Il punto di vista di EFPIA

Una definizione centralizzata e ristretta di UMN non è in linea con un approccio centrato sul paziente in quanto non considera i molteplici e rilevanti risultati a beneficio del paziente e il potenziale impatto positivo per la società derivante da un medicinale. Inoltre, può essere di ostacolo all'innovazione incrementale che spesso è risultata importante, come osservato in oncologia e per alcune malattie croniche, quali il diabete e le malattie cardiovascolari. Ciò ha sollevato notevoli preoccupazioni tra diversi attori, tra cui i pazienti, i ricercatori e l'industria. EFPIA ha analizzato le 169 nuove sostanze attive che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA tra il 2019 e il 2022, verificando quali potessero soddisfare i criteri di UMN così come delineati nella proposta della Commissione. Secondo la definizione proposta dalla Commissione, solo il 20% dei prodotti non orfani avrebbe potuto soddisfare i criteri di UMN proposti, mentre circa il 50% dei medicinali orfani avrebbe soddisfatto i criteri di HUMN.

L'approccio proposto dalla Commissione sembra allontanarsi dall'attuale sistema di incentivi. Ad oggi, infatti, gli incentivi regolatori per lo sviluppo di medicinali sono neutrali dal punto di vista tecnologico, cioè sono concessi indipendentemente dal tipo di prodotto, tecnologia o area terapeutica; il valore terapeutico del medicinale viene successivamente valutato e premiato nella fase di HTA/P&R in linea con le esigenze dei pazienti. Due assunzioni implicite sembrano sottostare all'approccio proposto dalla Commissione: in primo luogo, sembra che l'innovazione dirompente sia distinta e abbia intrinsecamente più valore rispetto all'innovazione incrementale. In secondo luogo, incentivando l'innovazione dirompente si intende "dirottare" gli sviluppatori a focalizzare le proprie attività più su questa innovazione, rispetto alla situazione attuale in cui sembra ci si concentri troppo e in modo "inefficiente"

sull'innovazione incrementale. Tutto ciò sembra ignorare la realtà dei fatti dove anche l'innovazione incrementale porta valore ai pazienti, contribuisce a far crescere le conoscenze relative ad una malattia e genera importanti effetti che rafforzano e facilitano le innovazioni dirompenti. Inoltre, sebbene questo sia al di fuori dal campo di applicazione della legislazione farmaceutica, questo approccio sembra ignorare i benefici per i pagatori derivanti dalla concorrenza all'interno di una stessa classe terapeutica.

Lo sviluppo dei medicinali richiede molti anni ed è sempre fatto con l'ambizione di rispondere a un UMN, considerato come qualsiasi condizione medica non adeguatamente prevenuta, trattata o diagnosticata dalle terapie già autorizzate. Tuttavia, è impossibile sapere in anticipo se un particolare investimento in un progetto sarà in grado di soddisfare un UMN specifico. Dati i tempi lunghi e rischiosi di sviluppo, è possibile che un UMN possa cambiare nel tempo, così come un'azienda potrebbe, ad esempio, essere disincentivata a mirare allo sviluppo di un candidato in un'area in cui esiste già un prodotto in una fase di ricerca clinica avanzata. Dato che ogni percorso di sviluppo, anche in fase avanzata, può fallire, è importante che una definizione di UMN non sia troppo restrittiva riducendo la concorrenza e disincentivando prospettive possibilmente promettenti.

Inoltre, avere criteri distinti per un HUMN rispetto all'UMN è problematico e solleva preoccupazioni etiche: definire un UMN come "altamente insoddisfatto" implica che gli altri UMN siano meno importanti, sia per i pazienti che per la società, il che sarebbe inappropriato.

I dibattiti attuali sull'UMN fanno parte di una serie più ampia di sfide legate alla disponibilità, accessibilità e convenienza dei medicinali innovativi e alla sostenibilità a lungo termine dei sistemi sanitari. Le definizioni proposte trascurano la prospettiva dei pazienti e non tengono debitamente conto né di come vengono scoperti e sviluppati i nuovi trattamenti potenzialmente curativi e i nuovi vaccini né del modo in cui l'assistenza sanitaria è pensata, gestita e finanziata. Una definizione di UMN veramente centrata sul paziente può incentivare investimenti volti a rispondere alle esigenze mediche di domani. Non dovrebbe essere distorta per affrontare le preoccupazioni sulla sostenibilità che, invece, richiedono sforzi di collaborazione per trovare soluzioni per un accesso più equo.

Per discutere adeguatamente di UMN è necessario adottare un approccio olistico, considerando i seguenti principi:

1. La prospettiva è importante e il contesto decisionale è fondamentale:

Ciò che viene considerato un UMN dipende dalla prospettiva adottata. I pazienti affetti da una malattia possono identificare diverse esigenze individuali rispetto a quanto potrebbe essere percepito dalla società nel suo complesso. Ad esempio, i singoli pazienti possono valutare l'impatto di nuovi medicinali su minacce immediate alla vita (ad esempio, malattie potenzialmente letali), ma possono anche attribuire valore alla qualità della vita legata all'impatto di una nuova formulazione (ad esempio, una pillola a dose singola) o di una formulazione con minori effetti collaterali. Allo stesso modo, la società nel suo complesso potrebbe attribuire un valore maggiore a miglioramenti incrementali nelle malattie con un

alto onere sociale, o a quelli che aiutano a proteggere le popolazioni più vulnerabili (ad esempio, prevenire malattie trasmissibili tra persone a rischio elevato di infezione, conseguenze gravi o morte) o a progressi che contribuiscono ad affrontare future eventuali pandemie. I sistemi sanitari possono decidere di allocare risorse per rispondere a diverse esigenze o per rendere l'intero sistema più efficiente. Le prospettive su ciò che costituisce un UMN possono anche evolvere con le nuove opportunità scientifiche. Mentre diversi stakeholder possono percepire l'UMN in modo diverso, è cruciale riconoscere che, da un punto di vista etico, la prospettiva del paziente o della popolazione target dovrebbe essere la forza trainante prioritaria dietro l'innovazione medica. L'attenzione dovrebbe concentrarsi sulla disponibilità di soluzioni per i pazienti, migliorando gli esiti, riducendo al minimo gli effetti collaterali, prevenendo la diffusione di malattie infettive e alleviando i carichi sui caregiver.

2. L'inclusività è cruciale:

È di massima importanza che gli stakeholder siano attivamente coinvolti nell'identificare l'UMN da diverse prospettive. Sforzi collaborativi sono necessari per stabilire una conoscenza condivisa dell'UMN e per determinare strategie di incentivi adeguate per specifici UMN, considerando criteri dipendenti dal contesto e lungo l'intera catena del valore. Queste collaborazioni multi-stakeholder dovrebbero coinvolgere rappresentanti di diverse associazioni di pazienti, insieme ai portatori di interesse rappresentanti della società civile e del sistema sanitario, compresa l'industria farmaceutica. A tal fine, dovrebbero essere sviluppate chiare regole di coinvolgimento.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Sviluppare una definizione UMN centrata sul paziente e più inclusiva. Riconoscendo il valore dell'innovazione e incoraggiando progressi nella prevenzione, nei trattamenti e nelle cure, l'Europa può garantire che nessun paziente venga trascurato.
- Considerando l'evoluzione della scienza e le esigenze dei pazienti come punto di riferimento, l'UMN deve intendersi come una condizione che non è adeguatamente prevenuta, trattata o diagnosticata da interventi già autorizzati.
- Ogni valutazione di UMN dovrebbe incorporare tutti gli esiti rilevanti per il paziente e il potenziale beneficio per la società, non solo la morbilità e la mortalità.
- È opportuno coinvolgere attivamente tutti i portatori di interesse per identificare un UMN dalle diverse prospettive. Queste collaborazioni multi-stakeholder dovrebbero coinvolgere rappresentanti di diverse associazioni di pazienti, così come portatori di interesse della società civile e dei sistemi sanitari, compresa l'industria farmaceutica. A tal fine, dovrebbero essere sviluppate chiare regole di coinvolgimento.

4. Incentivi per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici

La proposta della Commissione

Gli innovatori che scoprono nuovi "antimicrobici prioritari" potranno ottenere un *transferable exclusivity voucher* (TEV), che consente a chi ne è titolare di poter usufruire di un anno aggiuntivo di protezione dei dati regolatori. Potranno essere concessi un massimo di 10 voucher in un arco temporale di 15 anni, allo scadere del quale tutte le disposizioni relative ai TEV cesseranno di avere efficacia. Le previsioni relative ai TEV sono legate a specifiche condizionalità, quali la possibilità che questo venga invalidato nel caso in cui l'antimicrobico dovesse essere ritirato dal mercato o nel caso in cui non vengano soddisfatti specifici requisiti legati all'accesso. Inoltre, in caso di cessione del TEV, il valore a cui lo stesso è stato venduto deve essere comunicato all'EMA e reso pubblico.

Il punto di vista di EFPIA

È necessario prevedere un ampio ventaglio di azioni politiche volte a contrastare efficacemente la resistenza antimicrobica (AMR) e rendere disponibili nuovi antimicrobici per quei pazienti che ancora oggi hanno un bisogno medico insoddisfatto. Accogliamo con favore l'obiettivo del *Pharmaceutical Package* di incentivare lo sviluppo e migliorare la possibilità di accesso a nuovi antimicrobici. Il meccanismo del TEV, delineato negli articoli 40-43 della proposta di regolamento, è indubbiamente un passo avanti nel promuovere la Ricerca e Sviluppo sugli antimicrobici, nonostante i limiti della sua attuale formulazione.

Nelle Raccomandazioni del Consiglio del 13 giugno 2023 sulle iniziative volte a *intensificare le azioni dell'UE contro la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health"* sono stati delineati ulteriori possibili incentivi, quali strumenti complementari al TEV, finalizzati a garantire la sostenibilità delle forniture e l'accesso a nuovi trattamenti antimicrobici. Tuttavia, tali misure sono volontarie e non hanno carattere legislativo per cui la loro efficacia dipenderà fortemente dalla volontà politica degli Stati membri. Appare ad oggi improbabile che tali misure possano generare risorse sufficienti e che si possano tradurre in risultati concreti per gli stakeholder coinvolti. Pertanto, non è opportuno considerarli come reali strumenti per incentivare l'innovazione rispetto ad una misura centralizzata a livello europeo quale è il TEV.

Per incentivare in modo efficace la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici e renderla sostenibile, assicurando nel contempo l'accesso ai nuovi trattamenti, è essenziale che qualunque sia il *pull-incentive* preso in considerazione, rispetti i seguenti criteri:

- Capacità di incentivare l'innovazione e l'uso appropriato: è necessario un incentivo di dimensioni adeguate tale da rendere l'innovazione sostenibile ed in linea con il contributo dell'UE per la quota necessaria per un incentivo a livello globale. Deve inoltre essere indipendente dai volumi di vendita essendo questi limitati dai programmi di uso appropriato (stewardship);
- *Valore adeguato*: deve avere un costo proporzionato al suo valore per la società ;

- Prevedibilità: deve essere chiaro per tutti gli stakeholder quale sia la sua applicabilità, inclusa l'industria che produce innovazione e quella dei farmaci generici, nonché per i pagatori;
- Fattibilità: deve poter essere realmente implementabile nell'attuale contesto, tenendo conto del dibattito politico;
- Rapidità di implementazione e accesso: deve poter essere implementato rapidamente nell'UE, data l'urgenza di affrontare la minaccia dell'AMR, e poter contribuire all'accesso dei pazienti attraverso l'aumento dell'offerta e la disponibilità di nuovi antimicrobici.

In base alle nostre analisi e ai fattori in gioco, è evidente che le condizioni eccessivamente stringenti associate alla proposta di TEV contenute nel regolamento, possono compromettere significativamente l'efficacia dell'incentivo. Pertanto, è fondamentale rivedere e rivalutare tali condizioni per rendere il TEV uno strumento in grado di incoraggiare lo sviluppo dell'R&D nell'ambito degli antimicrobici. Considerando il limitato numero di prodotti che potrebbero potenzialmente beneficiare dell'estensione dell'esclusività legata al TEV e considerando che tale estensione riguarda unicamente la protezione dei dati regolatori (RDP) e non il certificato complementare (SPC) o il brevetto, la necessità di rivedere l'impianto generale è particolarmente importante. La sola estensione di 1 anno di RDP già indebolisce considerevolmente l'efficacia dell'incentivo e riduce la sua portata al di sotto di quanto sarebbe necessario ed opportuno come quota europea rispetto all'incentivo globale richiesto.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Per incentivare efficacemente la Ricerca e Sviluppo di nuovi antimicrobici prioritari, è fondamentale concentrarsi sul loro beneficio clinico ed efficacia nel contrastare la resistenza antimicrobica. Per istituire una valutazione rigorosa basata su prove, è altamente raccomandato che l'EMA istituisca un gruppo di esperti dedicato e avvii dialoghi precoci con gli sviluppatori. Questo approccio garantisce un processo di valutazione approfondito che privilegia l'utilità clinica degli antimicrobici, anziché fare affidamento su criteri predefiniti per l'ammissibilità al TEV.
- I TEV dovrebbero essere concessi a qualsiasi prodotto che abbia almeno ancora due anni di protezione regolatoria dei dati. La proposta di modifica amplia la gamma di prodotti che ne possono beneficiare, garantendo al contempo una prevedibilità sufficiente per i produttori di generici. Una gamma più ampia di possibili beneficiari aumenta le possibilità che il TEV possa essere utilizzato efficacemente e quindi potenzia l'impatto e l'attrattiva dell'incentivo.
- La proposta originale consentirebbe alla Commissione di revocare il voucher prima del suo trasferimento se una richiesta di fornitura, approvvigionamento o acquisto dell'antimicrobico prioritario nell'Unione europea non fosse stata soddisfatta. Tuttavia, durante situazioni di crisi, come pandemie o emergenze

impreviste, la capacità dell'industria di fornire prodotti potrebbe essere significativamente ostacolata da vari fattori al di là del proprio controllo. Questi fattori potrebbero includere interruzioni globali, restrizioni commerciali, iniziative nazionali di stoccaggio non coordinate o una forte domanda che supera le capacità produttive. In tali casi, è irragionevole ritenere responsabile il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'incapacità di soddisfare le richieste dell'antimicrobico prioritario.

- Il programma di incentivi dovrebbe essere riesaminato dopo 15 anni, partendo da esiti predefiniti e future necessità cliniche. Questo è cruciale perché una clausola che fissa in 15 anni il termine di validità dell'incentivo non è in linea con i tempi di ricerca e sviluppo e trascura la possibilità che successivi incentivi alternativi non vengano implementati con successo. Condurre regolari revisioni assicura l'efficacia, l'adattabilità e la capacità di risposta del programma che deve affrontare le sfide legate alla resistenza antimicrobica (AMR) in continua evoluzione.
- L'entrata in vigore delle nuove norme dovrebbe essere inequivocabile. Considerando l'urgente necessità di affrontare il fallimento della pipeline e accelerare l'ingresso sul mercato dei prodotti in fase avanzata di sviluppo, è fondamentale che le nuove regole diventino applicabili il prima possibile, già dall'entrata in vigore del Regolamento, piuttosto che dalla data di sua applicazione.
- La proposta originale sembra imporre che la richiesta di TEV sia presentata alla Commissione simultaneamente alla presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Questo requisito è eccessivamente restrittivo. Dovrebbe essere sufficiente che la richiesta di TEV sia presentata in qualsiasi momento durante le valutazioni della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Questo fornirebbe agli sviluppatori una maggiore flessibilità ed eliminerebbe ostacoli burocratici inutili, consentendo loro di beneficiare del TEV nel momento a loro più opportuno.
- In conclusione, l'introduzione del TEV necessita di miglioramenti che ne garantiscano stabilità ed efficacia nel lungo termine o in alternativa incentivi già introdotti in altre aree come le malattie rare.

5. Farmaci orfani

Il Regolamento sui Farmaci Orfani è stata una storia europea di successo, che ha consentito progressi nella cura di molte condizioni neglette e ha assicurato la prevedibilità delle decisioni di investimento. Negli ultimi 20 anni, l'industria farmaceutica innovativa si è dedicata alle aree erano presenti bisogni medici insoddisfatti (UMN) al fine di sviluppare opzioni di trattamento

per pazienti affetti da malattie rare. Di conseguenza, oltre 200⁴ nuovi trattamenti per malattie rare sono stati approvati, rendendo disponibili terapie per oltre 6,3 milioni di pazienti in Europa. Questo successo non dovrebbe essere messo a rischio. È necessario fare di più per soddisfare le esigenze dei pazienti, basandosi su ciò di positivo che è già stato realizzato.

EFPIA riconosce che molti pazienti non hanno ancora un'opzione di trattamento soddisfacente e condivide la visione di un futuro più in salute per l'Europa. Un futuro in cui le persone affette da malattie rare non vengano trascurate. La mancanza di opzioni terapeutiche adeguate in alcune aree è una conseguenza della concomitante presenza di barriere scientifiche, regolatorie ed economiche, ulteriormente complicate dall'incertezza legata alle decisioni sui prezzi e la rimborsabilità dei farmaci. Poiché scienza, economia e politiche convergono nelle decisioni relative ad un investimento, nessuna soluzione e nessuno stakeholder da soli sono in grado di favorire significativamente e portare avanti con successo lo sviluppo di nuove terapie in queste aree neglette. È necessario implementare e finanziare un insieme di soluzioni interdipendenti, che possano essere sostenute dal settore privato e/o pubblico in modo collaborativo affinché l'innovazione nell'ambito delle malattie rare possa prosperare. Ciò richiederà un'azione congiunta da parte di tutti gli stakeholder.

5.1 Incoraggiare l'innovazione: esclusività di mercato per i farmaci orfani.

La proposta della Commissione

Gli articoli 71 e 72 del Regolamento suggeriscono un passaggio dall'attuale approccio di esclusività di mercato (OME) che, per un farmaco orfano, prevede un periodo di OME per ogni nuova indicazione relativa ad una condizione designata come orfana, verso un sistema di "Global Orphan Marketing Authorisation (GOMA)". Secondo la proposta, a un'azienda verrebbe concesso un periodo di OME per principio attivo, con una limitata possibilità di estendere tale durata per uno stesso prodotto.

Il punto di vista di EFPIA

Incentivi solidi e affidabili rimangono essenziali, poiché il contesto economico per investimenti nell'ambito delle malattie rare è solo marginalmente favorevole. Se l'UE intende essere attrattiva per gli investimenti in R&S, favorire lo sviluppo di nuovi farmaci e rendere possibile la partecipazione dei propri pazienti a sperimentazioni cliniche all'avanguardia, deve saper cogliere questa opportunità per rafforzare la propria attrattività. L'opportunità di potenziare il sistema di incentivi per le malattie rare consentirebbe di incoraggiare ulteriormente gli investimenti in aree neglette dove la R&S è particolarmente impegnativa.

EFPIA sostiene un sistema di incentivi per le malattie rare semplice e prevedibile con una base rafforzata di esclusività di mercato e una modulazione che tenga conto delle sfide specifiche legate allo sviluppo di opzioni di trattamento per specifiche condizioni. EFPIA supporta la possibilità di ottenere un'ulteriore esclusività di mercato per quei farmaci che per primi si rivolgono ad una specifica condizione o per quelli che affrontano malattie con una prevalenza molto bassa (<0,5/10000). In queste aree neglette, spesso manca una reale conoscenza scientifica della condizione rendendo le sfide per condurre sperimentazioni cliniche in piccole

⁴ European Commission: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/orphan-medicinal-products_en

popolazioni ancora più difficili. Questo è il motivo per cui EFPIA, insieme ad altri partner⁵, ha lanciato la *Moonshot initiative*, quale sfida ambiziosa per incentivare la ricerca di base e la ricerca traslazionale nell'ambito delle malattie rare negli adulti e nei bambini. Di contro, potrebbe essere ridotta la durata dell'esclusività di mercato per farmaci di uso consolidato, dove già esistono conoscenze e dati.

Inoltre, lo sviluppo e l'approvazione di indicazioni terapeutiche aggiuntive in diverse condizioni orfane dovrebbe essere incoraggiato e non penalizzato. Queste possono offrire importanti opportunità di trattamento per pazienti affetti da una malattia rara. Sebbene EFPIA supporti il passaggio al sistema GOMA, ritiene che, per un dato farmaco, non dovrebbero esserci limiti al numero di estensioni di esclusività di mercato relative a ulteriori condizioni rare. Allo stesso modo, EFPIA ritiene che sia opportuno prevedere un'estensione dell'esclusiva di mercato più significativa, specialmente nel caso di nuova condizione, riconoscendo così lo sforzo importante e gli investimenti necessari per arrivare a una nuova indicazione per i pazienti. Potrebbe comunque essere presa in considerazione una durata massima dell'esclusività al fine di fornire una maggiore certezza agli altri stakeholder. Infine, tutti i medicinali orfani dovrebbero continuare a essere eleggibili sia ad un'ulteriore esclusività di mercato sia all'attuale estensione di sei mesi dell'SPC relativi al completamento degli obblighi previsti dalla sezione pediatrica del Regolamento.

5.2 Sostenere l'inclusività: la designazione di farmaco orfano (ODD)

La proposta della Commissione

L'articolo 63 del Regolamento introduce la possibilità di derogare dall'attuale criterio di prevalenza e di stabilire criteri specifici, aggiuntivi o diversi per determinate condizioni "a causa delle caratteristiche specifiche" di queste stesse condizioni.

Il punto di vista di EFPIA

Attualmente, l'88,6% dei pazienti affetti da malattie rare è affetto dal 10,9% delle malattie rare più prevalenti (Wakap, et al., 2019). I bisogni medici insoddisfatti (UMN) riguardano sia le malattie rare ancora prive di opzioni terapeutiche esistenti, ma anche quelle che dispongono di uno o più farmaci già approvati. Modificare il criterio di prevalenza sarebbe dannoso per la maggior parte dei pazienti affetti da malattie rare e non indirizzerebbe gli investimenti verso malattie più rare. Al contrario, introdurre la possibilità di stabilire criteri specifici ad hoc per determinate condizioni crea una significativa incertezza circa la possibilità di un farmaco di ottenere e mantenere la designazione di Orphan Drug (ODD). Senza prevedibilità, le aziende e gli investitori potrebbero essere scoraggiati nell'investire in Ricerca e Sviluppo. Le attuali proiezioni dell'EMA⁶ mostrano che le attività di R&S si svolgono lungo tutto l'intervallo di prevalenza, sottolineando che gli UMN persistono anche se esiste

⁵ Moonshot partners: BBMRI-ERIC, Critical Path Institute, EATRIS, ECRIN, EFPIA, Eucope, Europabio, Eurorids.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022_en.pdf

Prevalence superior 3-5 in 10,000 patients: 53 Orphan Drug Designation

Prevalence superior 2-3 in 10,000 patients: 37 Orphan Drug Designation

Prevalence superior 1-2 in 10,000 patients: 70 Orphan Drug Designation

Prevalence < 1 in 10,000 patients: 132 Orphan Drug Designation

un'opzione di trattamento. Per questa ragione, mantenere l'attuale soglia di prevalenza a 5 su 10.000 è fondamentale per massimizzare l'efficacia del sistema dei farmaci orfani.

La proposta della Commissione

L'articolo 66 del Regolamento introduce un limite di validità per la designazione di Orphan Drug (ODD), stabilendo una validità di sette anni.

Il punto di vista di EFPIA

Introdurre una validità limitata per la designazione di Orphan Drug (ODD) aggiungerà solo un ingiustificato onere regolatorio e aumenterà l'incertezza di un processo di sviluppo per i farmaci per le malattie rare (OMP), già particolarmente difficile. Inoltre, non è chiara la motivazione che ha portato a proporre una misura di questo genere. Condurre studi clinici sulle malattie rare è difficile a causa delle piccole ed eterogenee dimensioni delle popolazioni di pazienti, spesso anche geograficamente sparse in diversi Paesi. Ciò presenta molteplici sfide sia infrastrutturali, che legati alla raccolta dei dati richiesti dai regolatori. Considerando questi problemi, talvolta non è possibile evitare ritardi, malgrado lo sforzo di condurre le sperimentazioni cliniche nel modo più efficiente. Ci sono esempi di OMPs in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ottenuta più di 20 anni dopo l'inizio del primo studio clinico⁷. Misure che introducono limiti temporali sulla validità di un'ODD rischiano di ostacolare lo sviluppo anziché accelerarlo, contribuendo potenzialmente a una riduzione delle opzioni di trattamento. L'attuale assenza di un limite temporale consente flessibilità, rispecchiando la realtà dello sviluppo dei medicinali.

5.3 Colmare le disuguaglianze: affrontare le necessità mediche insoddisfatte nelle malattie rare

La proposta della Commissione

I farmaci orfani (OMP), secondo l'articolo 83(2) della Direttiva, sono relativi a bisogni medici insoddisfatti (UMN). La Commissione nell'articolo 70 del Regolamento indica, inoltre, nuovi criteri che identificano bisogni medici altamente insoddisfatti (HUMN). Un prodotto in grado di rispondere ai requisiti di HUMN può ottenere un periodo più lungo di esclusività di mercato (OME). I nuovi requisiti introdotti prevedono l'assenza di altri trattamenti disponibili o, la dimostrazione di un eccezionale avanzamento terapeutico che si traduca in una significativa riduzione della mortalità o della morbilità (oltre ad un beneficio clinico significativo).

Il punto di vista di EFPIA

Il dibattito attuale su UMN o HUMN fa parte di una serie di sfide più ampia legate a disponibilità, accessibilità e sostenibilità economica dei farmaci innovativi, oltre che alla sostenibilità a lungo termine dei sistemi sanitari. Come discusso in precedenza, questo dibattito trascura la prospettiva del paziente. Inoltre, poiché i bisogni medici insoddisfatti possono mutare nel tempo, limitare oggi gli incentivi a trattamenti che rientrano in una definizione molto ristretta di UMN o HUMN rischia di scoraggiare lo sviluppo di terapie importanti per i pazienti di domani. Ciò ridurrà la prevedibilità complessiva per le aziende

⁷ <https://copenhageneconomics.com/publication/development-of-novel-therapies>

disincentivandole dall'investire in progetti di Ricerca e Sviluppo che potrebbero offrire valide opzioni terapeutiche per esigenze mediche attualmente non soddisfatte.

Nel valutare un UMN, la prospettiva è importante, la contestualizzazione è fondamentale e l'inclusività è cruciale. I pazienti affetti da una malattia, per esempio, possono identificare esigenze specifiche diverse rispetto alla percezione della società. La definizione di HUMN è in questo contesto impegnativa, non ultimo in quanto solleva questioni etiche importanti. Definire un bisogno medico "altamente" insoddisfatto implica che altri bisogni medici insoddisfatti siano di minore importanza, sia per i pazienti che per la società, il che è altamente inappropriato. EFPIA, pertanto, non supporta alcuna graduazione dell'esigenza medica insoddisfatta. Proprio la molteplicità dei modi in cui un bisogno medico insoddisfatto possa essere identificato, richiede una conoscenza olistica di tale definizione.

Il sistema attuale dei farmaci orfani è stato introdotto partendo dall'assunzione che tutte le malattie rare presentano sfide specifiche e comportano bisogni medici insoddisfatti. Nonostante i progressi degli ultimi decenni, permangono ancora molte sfide da affrontare (anche per quelle patologie per cui un'opzione terapeutica è già disponibile). La revisione in corso dovrebbe contribuire ad affrontare queste sfide piuttosto che minare le opportunità scientifiche ad oggi offerte.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Incentivare l'innovazione – Orphan Marketing Exclusivity: un sistema di incentivi solidi e affidabili rimane essenziale. Per affrontare le esigenze dei pazienti affetti da malattie rare, e in linea con le conclusioni del Consiglio dell'UE di marzo 2023, il sistema degli incentivi dovrebbe essere rafforzato, poiché il contesto economico legato agli investimenti nelle malattie rare è solo marginalmente favorevole. Al fine di incoraggiare ulteriori investimenti in aree neglette dove la ricerca è particolarmente impegnativa, servirebbe potenziare il sistema di incentivi per le malattie rare. Pertanto, EFPIA sostiene l'adozione di un sistema di incentivi semplice e prevedibile in cui sia prevista una base di esclusività di mercato rafforzata e una modulazione che tenga conto delle sfide specifiche legate a un certo tipo di sviluppo.
- Sostenere l'inclusività – Orphan Drug Designation: mantenere la soglia attuale di prevalenza inferiore a 5 su 10.000. I pazienti hanno ancora bisogni medici insoddisfatti, anche laddove esiste un'opzione di trattamento.
- Colmare le disuguaglianze – Unmet Medical Need: tutti i farmaci orfani si rivolgono ad un bisogno medico insoddisfatto nelle malattie rare. Una modulazione basata graduazione di UMN non è appropriata e dovrebbe invece tener conto delle sfide specifiche legate a determinate condizioni.

6. Proposte per i farmaci pediatrici

Il Regolamento sui Prodotti pediatrici ora in vigore ha portato ad avere 290 nuovi trattamenti disponibili in UE per bambini malati. Sebbene ciò rappresenti un progresso medico straordinario, la legislazione può essere migliorata per affrontare meglio le necessità mediche non soddisfatte dei bambini. Questo obiettivo non può essere raggiunto solo con la Regolamentazione. Creare un ecosistema di Ricerca e Sviluppo favorevole che coinvolga tutti gli attori del settore sanitario sarà cruciale per realizzare questo obiettivo.

Sarà di massima importanza che il rafforzamento degli obblighi regolatori sia supportato dalla scienza e possa portare sviluppi concreti e clinicamente significativi a beneficio dei pazienti pediatrici, senza gravare eccessivamente sull'innovazione biofarmaceutica. Sarà necessario che le linee guida di implementazione siano sviluppate in consultazione con tutte le parti interessate per sfruttare le diverse competenze nello sviluppo dei farmaci pediatrici coinvolgendole nel promuovere l'intero ecosistema.

6.1 Velocizzare la ricerca in ambito pediatrico

Nell'ottica di accelerare il processo regolatorio per i piani di indagine pediatrica (PIP) e quindi la ricerca e sviluppo europei in ambito pediatrico, EFPIA accoglie con favore le proposte della Commissione per semplificare e razionalizzare la struttura del comitato dell'EMA, mantenendo nel contempo l'esperienza necessaria allo sviluppo di farmaci pediatrici. Ciò dovrebbe ridurre l'onere amministrativo dei regolatori e delle industrie aumentando l'efficacia e l'efficienza delle valutazioni scientifiche e delle procedure regolatorie.

EFPIA sostiene l'attuazione di un approccio più pragmatico nel definire il livello di dettaglio da includere in una richiesta iniziale di PIP, prevedendo l'impegno a presentare un PIP più sviluppato man mano che i dati successivi diventano disponibili, sposando l'attuale progetto pilota del 'PIP graduale' proposto nella legislazione (articolo 74 del Regolamento). Tuttavia, EFPIA non ritiene necessaria una procedura specifica con tempi diversi (come proposto nell'articolo 77 del Regolamento) rispetto al PIP standard che potrebbe compromettere la velocità e l'agilità di questo positivo sviluppo.

6.2 Presentazione e rinvio dei piani di investigazione pediatrica (PIP)

L'esistenza anticipata di un PIP non determina la velocità di un programma di sviluppo. Tuttavia, sembra esserci un'errata percezione secondo cui le tempistiche relative alla presentazione dei PIP (articolo 76 del Regolamento proposto) e l'approvazione di differimenti degli studi pediatrici scientificamente giustificati (articolo 81 del Regolamento) siano le principali cause dei ritardi nello sviluppo dei farmaci pediatrici. Questo non è il caso: la velocità dello sviluppo è determinata principalmente dalla capacità di condurre studi pediatrici per generare i dati necessari per la valutazione regolatoria.

Lo sviluppo di un nuovo medicinale per uso pediatrico presenta sfide molto specifiche che possono essere di natura scientifica, operativa, regolatoria o etica. Ad esempio, potrebbe

esserci una mancanza di ricerche precoci (modelli animali) o infrastrutture insufficienti per condurre trial clinici pediatrici e piccole popolazioni di pazienti disseminate su diversi territori. Dal punto di vista scientifico, ogni PIP e le relative tempistiche di completamento devono essere valutati in modo indipendente in base alle differenti specificità.

La proposta della Commissione di stabilire un limite di tempo arbitrario di massimi cinque anni per il differimento di un PIP (articolo 81 del Regolamento proposto) non è scientificamente fondata, non tiene conto delle sfide di fattibilità e reclutamento ed è incoerente con gli standard internazionali relativi alla conduzione di trial clinici. Nel peggiore dei casi, anziché aumentarla, potrebbe addirittura portare all'effetto non voluto di ridurre la ricerca e lo sviluppo di nuovi trattamenti innovativi per i bambini in Europa.

6.3 Necessità di un solido quadro regolatorio per il Meccanismo d'Azione nel Piano di Investigazione Pediatrica (PIP)

La proposta della Commissione

Per affrontare in modo più efficace malattie esclusivamente pediatriche, la Commissione ha proposto (articolo 75 del Regolamento) di limitare l'esonero a quei casi in cui una condizione prevista per gli adulti non si verifica nei bambini. In tali casi, e laddove esistano evidenze scientifiche a supporto, sarà richiesto allo sviluppatore di condurre un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP) basato sul bersaglio molecolare di un prodotto che potrebbe avere un impatto su una malattia diversa nei bambini. Tuttavia, il progetto di legge manca di dettagli su come ciò verrà attuato.

Il punto di vista di EFPIA

La proposta della Commissione è simile alla visione di EFPIA per un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP) basato sul meccanismo d'azione (MoA), ovvero andando ad investigare come un prodotto faccia ciò che è destinato a fare, ad esempio, agire su un enzima per stimolare la produzione di insulina. EFPIA comprende e condivide come questa modifica intenda aumentare la ricerca pediatrica e affrontare gli specifici bisogni medici insoddisfatti dei bambini. Tuttavia, si invita la Commissione a implementare un solido sistema supportato dalla scienza al fine di garantire che questi nuovi obblighi portino a sviluppi fattibili, scientificamente e clinicamente significativi a beneficio dei pazienti pediatrici, senza gravare in modo eccessivo su innovatori e sviluppatori. Una linea guida attuativa dovrebbe essere sviluppata in consultazione con tutte le parti interessate per sfruttare le diverse competenze nello sviluppo di farmaci pediatrici.

Inoltre, tali studi possono essere più complessi e scientificamente impegnativi rispetto agli studi PIP standard e gli sviluppatori che intraprendono un PIP basato sul MoA dovrebbero essere incentivati equamente per gli sforzi aggiuntivi. Potrebbe essere appropriato prevedere una proroga di 12 mesi della validità del Certificato di Protezione Complementare (SPC) per i prodotti per i quali si è completato un MoA PIP.

6.4 Lo sviluppo di farmaci pediatrici– un impegno alla collaborazione

EFPIA concorda sull'importanza di seguire sempre la scienza. Un dialogo scientifico aperto e collaborativo è un motore fondamentale degli sforzi dell'industria nella ricerca e sviluppo. Di conseguenza, gli sviluppatori di medicinali dovrebbero essere consultati e strettamente coinvolti qualora siano richieste modifiche ai PIP da parte dell'EMA (come proposto all'articolo 84 del Regolamento) basandosi su dati scientifici esterni non generati dal detentore del PIP stesso. Tali discussioni e la condivisione delle informazioni con lo sviluppatore assicureranno la piena integrazione di una visione olistica nello sviluppo di prodotti destinati ai bambini.

Inoltre, sarebbe opportuno che venisse ripristinata all'articolo 87 del Regolamento la possibilità del richiedente/detentore del PIP di richiedere un riesame delle decisioni dell'EMA relative alle domande e alle modifiche di un PIP, rimossa nella proposta di legislazione, poiché fornisce un diritto essenziale ad essere ascoltati da parte degli stakeholder maggiormente coinvolti in tale decisione.

6.5 Proporzionalità degli obblighi per garantire la disponibilità dei farmaci pediatrici.

Il Regolamento Pediatrico (CE) n. 1901/2006 prevede l'obbligo per il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH), a seguito del completamento di un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP) concordato per un prodotto già presente sul mercato con altre indicazioni (adulti), di rendere lo stesso prodotto disponibile "tenendo conto dell'indicazione pediatrica" entro due anni dall'autorizzazione dell'indicazione pediatrica.

La proposta di revisione (articolo 59 della Direttiva) estenderebbe l'attuale obbligo prevedendo che il prodotto sia messo sul mercato, tenendo conto dell'indicazione pediatrica, in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è già in commercio, entro due anni dall'autorizzazione dell'indicazione pediatrica. EFPIA comprende che questa estensione dell'obbligo mira a affrontare le disparità di accesso e di disponibilità dei farmaci pediatrici tra gli Stati membri dell'UE. Tuttavia, le aziende possono trovarsi ad affrontare gravi difficoltà pratiche, di magazzino e di fornitura nel lanciare alcuni prodotti pediatrici sui mercati, laddove la domanda potrebbe essere molto limitata e/o vi siano significative difficoltà legate ai prezzi e al rimborso dei farmaci.

EFPIA ritiene quindi che l'estensione di questo obbligo dovrebbe essere riformulata in modo più flessibile e proporzionato, al fine di ottenere lo stesso obiettivo previsto dalla Commissione, ossia rendere disponibili i farmaci pediatrici laddove esiste effettiva necessità e domanda da parte dei pazienti in tutta l'UE.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Un solido quadro per i PIP basati sul meccanismo d'azione è essenziale per garantire che questo nuovo obbligo sia efficace nel raggiungere il suo scopo e gestibile per gli sviluppatori. Ad un'estensione degli obblighi dovrebbero corrispondere adeguati incentivi e EFPIA propone di prevedere un'estensione di

12 mesi della validità del Certificato di Protezione Complementare (SPC) per i PIP basati sul meccanismo d'azione.

- Quando EMA richiede modifiche ai PIP basate su prove scientifiche esterne (non generate dal titolare del PIP), deve essere previsto un processo consultivo e collaborativo con discussioni scientifiche aperte e la piena condivisione delle informazioni con il titolare del PIP. Il diritto di richiedere un riesame delle decisioni dell'EMA relative a richieste e modifiche di un PIP dovrebbe essere ripristinato.
- L'estensione dell'obbligo di commercializzare i prodotti pediatrici in tutti gli Stati membri dovrebbe essere formulato in modo più flessibile e proporzionato, per soddisfare le reali esigenze dei pazienti in tutta l'UE.

7. Carenze

Continuità di approvvigionamento dei farmaci per i pazienti che ne hanno bisogno.

La garanzia della continuità di approvvigionamento dei medicinali ai pazienti che ne hanno bisogno rimane una priorità assoluta per EFPIA e i suoi associati. Sono state istituite strutture di approvvigionamento resilienti e programmi di prevenzione basati sul rischio per raggiungere questo obiettivo nel modo più efficiente possibile. Questi sistemi hanno un lungo track record di successo e hanno superato un serio stress test durante la prima ondata della crisi da COVID-19, dimostrando la loro capacità di far fronte ad una domanda crescente in condizioni particolarmente sfidanti. Lo studio sulle carenze di medicinali pubblicato dalla Commissione europea nel dicembre 2021 mostra che la maggior parte delle carenze ha riguardato medicinali più vecchi, fuori brevetto e generici, e che le carenze di prodotti originatori sono spesso state risolte rapidamente.

Le carenze sono comunque ancora una realtà preoccupante e dovrebbero essere prevenute. Derivano da numerose cause concomitanti, che non sono sempre ben documentate. Nella maggior parte dei casi, le carenze derivano da un aumento imprevedibile della domanda. EFPIA accoglie con favore l'uso della revisione della legislazione farmaceutica per affrontare le attuali lacune, basandosi su un'approfondita analisi, su principi di efficienza (le risorse devono essere commisurate al rischio), sostenibilità e guardando alle prospettive future. Poiché le misure riguardano sia il lato dell'offerta che quello della domanda, EFPIA raccomanda che si presti particolare attenzione a migliorare la visibilità della domanda affinché una revisione del sistema possa essere realmente efficace. La questione legata alle carenze è articolata e coinvolge molti attori, a prescindere dal solo Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH), e dovrebbe prevedere uno sforzo congiunto e un dialogo regolare in cui tutte le parti contribuiscano all'identificazione di soluzioni che migliorino la cooperazione.

La necessità di differenziare l'azione per prevenire e mitigare le carenze.

Poiché le carenze derivano da una varietà di cause e si possono verificare in diverse condizioni per diversi medicinali, è improbabile che misure standardizzate abbiano successo. Il processo di dialogo strutturato promosso dalla Commissione ha chiaramente dimostrato che le misure di mitigazione e gestione delle carenze devono essere adattate alle specificità di ciascuna situazione, quali, a titolo di esempio, possono essere quelle legate ad un'area terapeutica, ad una categoria di prodotti e alla disponibilità di alternative sul mercato, ecc. Pertanto, EFPIA chiede che la futura legislazione consenta una flessibilità che garantisca che gli attori coinvolti possano trovare la migliore soluzione per ogni situazione specifica al fine di garantire la disponibilità dei medicinali. La priorità dovrebbe riguardare prodotti critici, con un elevato potenziale impatto clinico e in cui esista un potenziale rischio di carenza.

Le azioni devono essere coordinate a livello europeo.

Le azioni saranno più efficienti e pertinenti se organizzate e coordinate a livello sovranazionale, evitando la moltiplicazione di misure non coordinate che aggiungerebbero complessità al sistema. Le aziende gestiscono catene di approvvigionamento globali e un processo coordinato tra i paesi dell'UE consentirà alle autorità competenti sia in Europa che a livello nazionale di sfruttare al meglio i sistemi attuali e agevolare gli sforzi per garantire la continuità degli approvvigionamenti. L'UE offre la piattaforma politica e legale adatta per costruire un sistema europeo integrato, basato sulla solidarietà e sul coordinamento tra gli Stati membri. Un dialogo continuo tra le autorità competenti sia dell'UE che nazionali e i produttori, è essenziale per anticipare e affrontare eventuali squilibri tra domanda e offerta. Le azioni concrete intraprese dalla Commissione europea e dall'Agenzia europea per i medicinali nelle fasi iniziali della crisi da COVID-19 hanno portato a un miglioramento evidente dopo le prime settimane della crisi e hanno dimostrato la rilevanza di un'azione europea coordinata. Azioni unilaterali e non coordinate a livello nazionale, comprese definizioni divergenti di medicinali critici, potrebbero avere un effetto negativo sull'approvvigionamento di medicinali in altri paesi. A titolo di esempio, previsioni nazionali di stoccaggio obbligatori di prodotti finiti risulterebbero essere duplicativi e non ottimali, impedendo la redistribuzione delle scorte laddove sono più necessarie. Questa inefficienza strutturale potrebbe comportare sia sprechi che carenze e sarebbe particolarmente preoccupante in momenti di restrizione degli approvvigionamenti, dove la priorità dovrebbe essere data a garantire che i prodotti raggiungano i pazienti piuttosto che essere stoccati nei magazzini.

L'Europa ha bisogno di strumenti all'avanguardia per garantire visibilità sulla catena di approvvigionamento.

La revisione della legislazione farmaceutica dell'UE offre un'opportunità unica per semplificare, armonizzare e modernizzare l'attuale sistema. Le nuove tecnologie digitali possono contribuire a comprendere e prevedere meglio la domanda e rafforzare la resilienza della catena di approvvigionamento, il che aiuterà ad anticipare e affrontare le carenze. Le soluzioni politiche per affrontare le carenze dovrebbero essere progettate e attuate in proporzione al rischio, tenendo debitamente in conto i potenziali effetti negativi e basandosi sul supporto di evidenze solide.

- La notifica preventiva di sei mesi di una temporanea interruzione dell'approvvigionamento (carenza), come proposto nel documento della

Commissione, è possibile solo in un numero molto limitato di casi, considerando che la maggior parte delle attuali carenze non può nemmeno essere segnalata entro i due mesi previsti dagli attuali obbligatorie. Estendere il periodo di notifica obbligatoria a sei mesi non avrà alcun effetto sulla prevenzione e mitigazione delle carenze. Al contrario, è probabile che abbia un effetto negativo sulla mitigazione effettiva delle carenze, a causa dei maggiori oneri amministrativi che potrebbe comportare, non considerando le risorse spese nei casi di "falso allarme" che alla fine non portano a carenze effettive.

- Piani di prevenzione delle carenze (SPP) attentamente elaborati e aggiornati sono essenziali. Imporre tale requisito per medicinali non critici è, tuttavia, troppo oneroso in termini di risorse sia per i produttori che per le autorità competenti e sarebbe sproporzionato, soprattutto in assenza di una definizione armonizzata a livello dell'UE di medicinali critici. Ciò potrebbe deviare sforzi e risorse da questioni critiche, spreco di tempo e risorse su questioni non prioritarie, compromettendo potenzialmente la prevenzione e la mitigazione delle carenze per i medicinali critici.
- Un'incrementata trasparenza lungo tutta la catena di approvvigionamento ha il potenziale per aumentare la resilienza e prevenire le carenze. Sfruttando nel sistema europeo di monitoraggio i dati disponibili di altri sistemi come i Sistemi Nazionali di Verifica dei Medicinali (NMVS)⁸, IRIS, SPOR e altre fonti, come ad esempio i dati epidemiologici dell'ECDC, sarà possibile espandere notevolmente la visibilità e la comprensione di un ambiente complesso da parte delle autorità. Ciò permetterà di aumentare la loro capacità di adottare adeguate misure di mitigazione del rischio.
- La molteplicità di dati richiesti in formati diversi da diversi Stati membri influenza negativamente la robustezza della catena di approvvigionamento senza aumentarne la conoscenza. Al contrario, la standardizzazione delle segnalazioni e un sistema europeo armonizzato di prevenzione e mitigazione saranno di supporto a catene di approvvigionamento resilienti.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Creazione di un sistema armonizzato di prevenzione e mitigazione, basato su una definizione standard di carenza di medicinali, e su un sistema IT europeo di monitoraggio/notifica interoperabile. Le informazioni dovrebbero essere caricate su un portale IT comune per garantire un sistema di allerta efficiente e per allineare i dati provenienti da diverse fonti. EFPIA raccomanda di mantenere il periodo di notifica obbligatoria a due mesi e di aprire il sistema alle notifiche volontarie anticipate. Ciò garantirebbe che i casi molto limitati di carenze che possono essere anticipate diversi mesi prima siano segnalati non appena le informazioni si rendono disponibili.

⁸ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.579822/full>

- Maggiore trasparenza e comprensione della domanda, attraverso dati epidemiologici tempestivi (attuali e prospettici). Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) dovrebbe mirare alla tempestiva pubblicazione di dati di modellizzazione che coprano le esigenze dei pazienti, i programmi nazionali di immunizzazione e la capacità ospedaliera degli Stati membri. Tali dati di previsione dovrebbero essere combinati con dati reali sull'uso (consumo di medicinali e somministrazione di vaccini) e altri dati rilevanti che possano fornire informazioni sull'approvvigionamento.
- Uso del Sistema europeo di verifica dei medicinali (EMVS) per la prevenzione delle carenze di medicinali e il monitoraggio degli approvvigionamenti degli MAH ai grossisti e alle farmacie. I dati memorizzati nell'EMVS potrebbero fornire informazioni tempestive sul numero di confezioni per tutti i prodotti con prescrizione forniti dai produttori sui mercati dell'UE, il numero di confezioni erogate nelle farmacie nazionali, il numero di confezioni esportate (e/o importate), nonché il livello di scorte presenti nella catena di approvvigionamento a livello paese. Le informazioni in tempo reale nei repository di dati dell'EMVS potrebbero essere analizzate secondo periodi di tempo molto granulari (al giorno, alla settimana, al mese, ecc.) e per regione (codici postali). Grossisti e farmacisti, così come le autorità nazionali competenti, dovrebbero poter avere accesso ai dati memorizzati nei Sistemi Nazionali di Verifica dei Medicinali. Un'analisi condivisa dei dati EMVS potrebbe far parte di un dialogo regolare tra autorità competenti dell'UE, autorità nazionali, MAH e altri stakeholder della catena di approvvigionamento. Ciò consentirebbe la collaborazione per anticipare ed affrontare in modo efficace le questioni legate alla catena di approvvigionamento.
- Approccio basato sul rischio per prodotti/carenze critiche, che porti all'attuazione di piani mirati di prevenzione delle carenze (SPP) per prodotti critici attraverso un processo collaborativo. EFPIA sostiene pienamente lo sviluppo di un SPP adatto allo scopo in un formato comune per medicinali critici individuati sulla base del rischio, ovvero sulla storia di problemi di approvvigionamento e sul possibile impatto sui pazienti. Gli SPP dovrebbero essere conservati dal MAH e resi disponibili su richiesta delle autorità durante le ispezioni. Dovrebbero essere mantenuti riservati data la natura sensibile delle informazioni. Una chiara definizione armonizzata e un elenco di prodotti critici sono necessari per garantire un approccio coerente a livello dell'UE.

8. Gestire l'impatto ambientale lungo il ciclo di vita del farmaco

L'industria farmaceutica riconosce e comprende le preoccupazioni riguardo alla presenza di residui di prodotti farmaceutici nell'ambiente (PiE). L'industria si impegna a svolgere un ruolo guida nell'affrontare tali preoccupazioni ed è attivamente coinvolta nella gestione e nel controllo dell'impatto del PiE. A questo scopo, è stato sviluppato e viene attuato uno specifico

progetto di Eco-Pharmaco-Stewardship⁹, che applica i principi ampiamente accettati della gestione responsabile dei prodotti. Inoltre, le aziende stanno implementando controlli appropriati e una adeguata gestione delle acque reflue¹⁰ durante l'intero processo di produzione.

I farmaci trasformano la vita dei pazienti in molteplici aree di malattia. Tuttavia, come conseguenza inevitabile dei trattamenti, tracce di farmaci possono essere rilasciate nell'ambiente. È quindi essenziale valutare l'impatto potenziale che i farmaci possono avere sull'ambiente. Per questo motivo, dal 2006 i produttori devono includere una valutazione del rischio ambientale (ERA) quando richiedono l'approvazione di un medicinale per uso umano.

L'ERA è indispensabile per valutare il potenziale rischio ambientale dei farmaci, e l'industria farmaceutica riconosce l'impatto potenziale dei medicinali per uso umano e della loro produzione sull'ambiente. Proponiamo quindi un'estensione dell'ERA per affrontare in modo proattivo e gestire i rischi ambientali associati all'uso dei medicinali per uso umano da parte dei pazienti¹¹. Tuttavia, abbiamo alcune preoccupazioni riguardo alle disposizioni contenute nella proposta di direttiva relative al codice dell'Unione concernente i medicinali per uso umano, che abrogano la direttiva 2001/83/CE e la direttiva 2009/35/CE.

La proposta della Commissione per rafforzare la valutazione del rischio ambientale dei medicinali

Attualmente, nell'Unione europea, una valutazione prospettica del rischio ambientale (ERA) è richiesta dal 2006 (CPMP/SWP/4447/00, 20061) quando viene presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) per un nuovo prodotto medicinale per uso umano e quando esiste la possibilità di un aumento significativo delle concentrazioni ambientali a seguito di modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio (ad esempio, l'aggiunta di nuove indicazioni). L'ERA non era richiesta per i prodotti medicinali per uso umano approvati prima di questa data.

Tra le misure proposte per rafforzare l'ERA, desideriamo esprimere osservazioni sui seguenti aspetti:

8.1 Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La proposta della Commissione

Nella proposta di direttiva, la Commissione europea introduce la possibilità di rifiutare, sospendere, revocare, vietare l'approvvigionamento o ritirare un'autorizzazione all'immissione in commercio basandosi su motivi ambientali o qualora la valutazione del rischio ambientale (ERA) sia incompleta o insufficientemente documentata o qualora i rischi identificati nella ERA non siano stati affrontati in modo sufficiente (Articoli 47, 195, 196).

⁹ https://www.efpia.eu/media/636524/efpia-eps-brochure_care-for-people-our-environment.pdf

¹⁰ <https://www.efpia.eu/media/677262/technical-guidance.pdf>

¹¹ <https://www.efpia.eu/media/677261/interassociation-paper-on-extended-environmental-risk-assessment.pdf>

Il punto di vista di EFPIA

La proposta di rafforzare la valutazione del rischio ambientale (ERA) introducendo opzioni di rifiuto e altre misure sull'autorizzazione all'immissione in commercio (post approvazione) è una previsione nuova e potenzialmente di vasta portata circa l'uso della ERA. Si esprime una forte preoccupazione per la formulazione "deve essere rifiutata" contenuta nell'Art. 47 e nell'Art. 47(d) che specifica che le valutazioni considerate "incomplete o insufficientemente documentate [...] o dove i rischi identificati [...] non sono stati affrontati in misura sufficiente" consentirebbero di limitare un'autorizzazione all'immissione in commercio.

La proposta è in contrasto con la risoluzione del Parlamento europeo del 2020: *'gli impatti ambientali dei prodotti farmaceutici dovrebbero essere inclusi nella valutazione del beneficio-rischio dei medicinali per uso umano, come già avviene per i medicinali veterinari, a condizione che le autorizzazioni all'immissione in commercio non siano ritardate né rifiutate esclusivamente per motivi di impatti ambientali avversi¹²*. Alla luce di questa risoluzione del Parlamento Europeo e degli obiettivi più ampi dell'UE volti a migliorare l'accesso dei pazienti ai medicinali, è preoccupante che la Commissione proponga che un'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere automaticamente rifiutata per motivi ambientali senza considerare globalmente la valutazione del beneficio-rischio, né fornire una chiara definizione o delle soglie che identifichino le preoccupazioni alla base di un rifiuto.

Il settore concorda sul fatto che l'ERA sia essenziale. Tuttavia, si esprimono preoccupazioni riguardo alle basi per il rifiuto o il ritiro delle autorizzazioni. Crediamo che una misura del genere minacci il consolidato sistema di autorizzazione dei medicinali e avrebbe un impatto negativo sull'accesso dei pazienti ai farmaci. Inoltre, l'opzione o l'obbligo generale di sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione all'immissione in commercio solo per motivi ambientali sembra sproporzionata e ingiustificata se non è limitata a gravi carenze e non fornisce possibilità di integrazioni successive all'approvazione. Si ritiene che qualsiasi misura dovrebbe tendere a rafforzare l'ERA senza impedire l'accesso al mercato a causa di carenze formali che potrebbero essere risolte in modo adeguato.

Il settore concorda sul fatto che nella maggior parte delle situazioni, dovrebbe essere presentata una ERA completa con la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e sarebbe favorevole a misure per garantire che ciò avvenga. Tuttavia, ci sono alcune situazioni critiche in cui, nonostante le migliori intenzioni, potrebbe non essere possibile fornire una ERA completa o una ERA senza un rischio identificato. Sono necessari chiarimenti su ciò che costituirebbe una documentazione incompleta, una ERA insufficientemente motivata o rischi di mitigazione accettabili. Stando alla proposta della Commissione, sarebbe impossibile che si possa immettere sul mercato un prodotto in cui pochi o nessun dato sia disponibile, non essendo ad esempio, possibile assumere un impegno post-autorizzativo all'immissione in commercio. Ciò potrebbe impedire di avvalersi di procedure accelerate o impedire la disponibilità di farmaci orfani in cui l'impatto ambientale è probabilmente comunque molto basso (a causa della rarità della condizione) rispetto al grande beneficio per i pazienti. Tenendo conto della definizione (Articolo 4), un'ERA deve includere misure di prevenzione, limitazione e mitigazione del rischio, il che può ritardare o limitare l'accesso dei pazienti a medicinali che

¹² https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-9-2020-0242_EN.html

potrebbero essere appropriati per le loro esigenze mediche. Inoltre, il fatto di aver esteso la definizione dei 'rischi legati all'uso del medicinale' minaccia la centralità del rapporto beneficio-rischio su cui si basa il sistema di autorizzazione dei prodotti medicinali per uso umano, guidato principalmente dalla protezione della salute umana.

Quando una valutazione ambientale, basata sullo scenario più pessimistico, indica un potenziale rischio, dovrebbero essere utilizzate misure successive all'autorizzazione vincolanti e limitate nel tempo per dare ai richiedenti l'opportunità di affrontare le potenziali preoccupazioni senza ritardare l'accesso dei pazienti ai medicinali.

8.2 Aspetti legati alla produzione e alla valutazione del rischio ambientale degli antimicrobici

La proposta della Commissione

La proposta di direttiva (Considerando 72, Articolo 22) sostiene che le emissioni e gli scarichi di antimicrobici nell'ambiente dai siti di produzione possano portare alla resistenza agli antimicrobici (AMR), che rappresenta una preoccupazione globale indipendentemente dal luogo in cui avvengono le emissioni e gli scarichi. Pertanto, la portata della valutazione del rischio ambientale (ERA) è stata estesa per coprire il rischio di insorgenza di resistenza antimicrobica durante l'intero ciclo di vita degli antimicrobici, compresa la produzione.

Il punto di vista di EFPIA

Ci sono conseguenze importanti nell'estendere i requisiti di protezione ambientale alla produzione di antimicrobici. Tale estensione sarebbe di difficile attuazione e comporterebbe un incremento del carico di lavoro dei regolatori, riducendo, al contempo, la flessibilità della catena di approvvigionamento con impatti potenziali sulla produzione globale e conseguenze negative sull'accesso dei pazienti ai medicinali. Attualmente non può essere debitamente quantificato¹³ il rischio per la salute umana legato a tracce di antimicrobici nell'ambiente (dalla produzione o da qualsiasi altra fonte), o a microorganismi resistenti o a geni che causano una resistenza ereditaria. In una recente pubblicazione¹⁴ viene osservato che: "*Attualmente, non esiste un metodo concordato su come sviluppare valori regolatori come EQS [Standard di Qualità Ambientale] e PNEC [Concentrazione Prevedibile Senza Effetto] protettivi contro la resistenza agli antimicrobici*". Inoltre, la definizione di antimicrobici nella proposta di direttiva indica che il termine si riferisce a antibiotici, antivirali e antimicotici. Senza un metodo standardizzato per la derivazione di PNEC basato sulla resistenza per tutti gli antimicrobici, riteniamo che una valutazione regolatoria dei rischi causati dalla resistenza agli antimicrobici non possa attualmente essere condotta in modo scientificamente affidabile.

Tuttavia, la proposta offre opportunità di allineamento con iniziative esistenti. L'AMR Industry Alliance ha sviluppato uno standard¹⁵ per la produzione di antibiotici, che include valori target

¹³ Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment: Current Situation and Challenges. 2018. <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/antimicrobial-resistance-environment-report.pdf>

¹⁴ Ågerstrand, M., Josefsson, H., Wernersson, AS. *et al.* Opportunities to tackle antibiotic resistance development in the aquatic environment through the Water Framework Directive. *Ambio* 52, 941–951 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13280-022-01828-7>

¹⁵ https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2022/06/AMRIA_Antibiotic-Manufacturing-Standard_June2022.pdf

di PNEC per le valutazioni del rischio al fine di controllare efficacemente le emissioni di antibiotici dalle operazioni e dalle catene di approvvigionamento. Tale standard richiede un sistema di gestione ambientale e un approccio basato sul rischio per valutare e controllare i flussi di rifiuti della produzione di antibiotici e l'aderenza al PNEC¹⁶ pubblicato dall'Alleanza. Accoglieremmo con favore una stretta collaborazione tra l'AMR Industry Alliance e i regolatori.

8.3 Prioritizzazione dell'ERA per i principi attivi farmaceutici esistenti (Legacy Active Pharmaceutical Ingredients)

La proposta della Commissione

Nella proposta di direttiva sono previste disposizioni per i medicinali senza alcun'ERA, autorizzati prima dell'ottobre 2005. Viene richiesto che l'EMA istituisca un programma di prioritizzazione basato sul rischio che preveda la presentazione o l'aggiornamento dell'ERA da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) (Considerando 71, 72, Articolo 23). Il programma dovrà stabilire criteri scientifici per l'identificazione dei medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la prioritizzazione della presentazione dell'ERA, utilizzando un approccio basato sul rischio.

Il punto di vista di EFPIA

L'industria accoglie con favore la proposta per la prioritizzazione e l'approccio basato sul rischio per tali prodotti medicinali, con un'attenzione particolare ai farmaci che sono più suscettibili di presentare un rischio per l'ambiente. La prioritizzazione dei test sugli API esistenti (Principi Attivi Farmaceutici) e lo sviluppo di metodi di test intelligenti (per ridurre l'uso di cavie animali) è stata, e continua ad essere, una priorità significativa per la ricerca dell'industria farmaceutica e della Commissione europea attraverso l'Innovative Medicines Initiative (IMI). Inoltre, il concetto di un'ERA estesa proposto dall'industria fornisce dettagli su come ciò possa essere implementato¹⁷.

L'industria stima che esista un gran numero di API (probabilmente nell'ordine di 1.000) con dati incompleti per trarre conclusioni adeguate sul rischio ambientale. Pertanto, la generazione di tali dati deve essere prioritizzata per evitare una pressione inutile sulla limitata capacità di condurre test ambientali nei laboratori, nonché un aumento dei test sugli animali (in particolare vertebrati).

Il progetto IMI PREMIER¹⁸ (Prioritisation and Risk Evaluation of Medicines In the Environment) (e il precedente progetto iPiE¹⁹) ha sviluppato un quadro di prioritizzazione per contribuire a identificare gli API contenuti nei medicinali autorizzati prima del 2006 che sono più suscettibili di presentare un rischio per l'ambiente. Sugeriamo di seguire questo approccio, che è ben mirato e più adatto per la prioritizzazione degli API come parte della proposta farmaceutica.

¹⁶ <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2023/02/AMR-Table-1-Update-20230222.pdf>

¹⁷ <https://www.efpia.eu/media/677261/interassociation-paper-on-extended-environmental-risk-assessment.pdf>

¹⁸ <https://imi-premier.eu/>

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/ipie#:~:text=The%20goal%20of%20iPiE%20is,the%20>

Inoltre, l'industria sostiene fortemente l'introduzione di un portale web trasparente per i dati ambientali e le valutazioni del rischio. La condivisione di tali dati è considerata imprescindibile per aumentare la trasparenza delle decisioni delle ERA e dei dati rilevanti.

8.4 Interconnessione con le legislazioni non farmaceutiche

La proposta della Commissione

La proposta di direttiva della Commissione europea sostiene specificamente che i richiedenti tengano conto delle procedure di valutazione del rischio ambientale di altri quadri normativi dell'UE che possano applicarsi alle sostanze chimiche a seconda del loro uso (sostanze chimiche industriali, biocidi, pesticidi e medicinali veterinari). Propone inoltre una maggiore consultazione tra l'EMA e altre agenzie dell'UE, tra cui l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea dell'ambiente (EEA), durante lo sviluppo di linee guida scientifiche o l'istituzione di programmi per i medicinali pre-2006 (Considerando 69, 71, Articolo 22, 23).

Il punto di vista di EFPIA

Stiamo osservando una crescente interconnessione tra la legislazione ambientale, alimentare, chimica e climatica che sta influenzando sempre di più lo sviluppo, la produzione e la fornitura di medicinali. È importante segnalare che i fascicoli legislativi menzionati nella bozza della proposta sono attualmente in fase di revisione e gli impatti dell'interconnessione non sono chiari.

Il settore sostiene il coordinamento tra le agenzie e i fascicoli legislativi, purché si considerino approcci basati sul rischio e l'EMA mantenga il controllo complessivo della valutazione del rischio ambientale per i medicinali umani. È importante evitare di aumentare inutilmente l'onere della generazione di dati o le metodologie relative alla valutazione del rischio ambientale. Sosteniamo il principio secondo cui altre legislazioni dell'UE offrono opportunità per compensare le lacune nelle valutazioni del rischio ambientale. Tuttavia, la formulazione del testo indica che una domanda sarà automaticamente rifiutata se la valutazione del rischio ambientale non soddisfa determinati criteri, ancora non identificati.

Inoltre, il settore, in linea di principio, non si oppone al concetto "una sostanza - una valutazione" (OS-OA). Tuttavia, la nostra percezione è che l'impatto sui medicinali non sia stato completamente considerato. Il concetto OS-OA non deve avere un impatto negativo sull'accesso dei cittadini europei a medicinali sicuri ed efficaci. La sicurezza, l'efficacia e la qualità di un medicinale dovrebbero rimanere i criteri più importanti per un'approvazione del prodotto basata sul rapporto beneficio-rischio. Una valutazione del rischio per i pazienti differirà notevolmente a seconda della dose, della quantità, della formulazione e dell'uso di un principio attivo farmaceutico. L'impatto sulla semplificazione del quadro normativo dell'UE si prevede possa ragionevolmente comportare la rimozione e la sostituzione di sostanze chimiche utilizzate anche nei prodotti sanitari.

8.5 Medicinali soggetti a prescrizione medica.

La proposta della Commissione

Nell'articolo 51 della Proposta di Direttiva, la Commissione chiede che i medicinali siano soggetti a prescrizione medica se contengono un antimicrobico o una sostanza attiva che è persistente, bioaccumulabile e tossica o molto persistente e molto bioaccumulabile (PBT/vPvB), o persistente, mobile e tossica o molto persistente e molto mobile (PMT/vPvM). È importante notare che PBT/vPvB e PMT/vPvM sono approcci basati sul pericolo e non tengono conto del rischio. L'industria ritiene che le misure dovrebbero essere basate principalmente sul rischio.

Il punto di vista di EFPIA

Le tracce di principi attivi farmaceutici trovate nell'ambiente sono relative a componenti presenti sia in prodotti soggetti a prescrizione che in quelli da banco. Pertanto, le misure proposte dalla Commissione potrebbero non ridurre significativamente le emissioni. Inoltre, passare a una commercializzazione solo su prescrizione potrebbe portare a sostituire prodotti che aumentano l'uso di medicinali che presentano un rischio ambientale maggiore. Inoltre, sebbene sosteniamo il requisito che gli antibiotici siano forniti solo previa prescrizione, includendo antibiotici, antivirali e antifungini nella definizione di antimicrobici, sono prevedibili impatti ad oggi evitabili sull'accesso e sui sistemi sanitari.

Per i medicinali da banco, ci si aspetta solo l'uso essenziale. I medicinali da banco devono essere utilizzati secondo le informazioni del prodotto. Questi prodotti di solito sono disponibili a dosaggi più bassi rispetto ai loro equivalenti da prescrizione o per trattamenti più brevi e, di conseguenza, hanno dosaggi più bassi o meno unità per confezione. Svolgono un ruolo importante nel ridurre gli oneri sui sistemi sanitari nazionali e dal punto di vista della salute pubblica. Inoltre, richiedere una prescrizione per alcuni medicinali attualmente disponibili senza prescrizione aumenterebbe la domanda di operatori sanitari e aumenterebbe i costi sanitari. L'accesso a determinati medicinali potrebbe diventare problematico. Il bilanciamento tra l'autonomia del paziente, l'accessibilità e le considerazioni sulla sicurezza dovrebbe essere valutato attentamente in qualsiasi decisione volta a trasformare i medicinali da banco in medicinali soggetti a prescrizione.

PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

- Come parte del concetto di un ERA estesa, l'ERA dovrebbe valutare l'impatto dei principi attivi farmaceutici (API) invece che dei singoli medicinali per identificare le informazioni ambientali e valutare con precisione i potenziali rischi di tutti i medicinali.
- Una autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbe essere rifiutata, sospesa, revocata, vietata o ritirata solo per motivi ambientali, ma dovrebbe essere considerata come parte di una valutazione olistica del rapporto beneficio-rischio per il medicinale. Sono necessari ulteriori chiarimenti su cosa costituisca

un fascicolo incompleto, un'ERA insufficientemente motivata o rischi di mitigazione accettabili.

- Sostegno alla prioritizzazione dei requisiti di ERA per gli API privi di ERA (registrati prima del 2006) utilizzando nuovi approcci di prioritizzazione ed esplorando opportunità per ridurre i requisiti di test su animali (come proposto attraverso IMI PREMIER).
- Considerare sistemi consolidati per gli antimicrobici, basandosi sullo Standard di Produzione di Antibiotici sviluppato dall'AMR Industry Alliance.
- Un bilanciamento tra l'autonomia del paziente, l'accessibilità e le considerazioni sulla sicurezza dovrebbe essere valutata attentamente in qualsiasi decisione volta a rendere i medicinali da banco medicinali soggetti a prescrizione.
- Una valutazione del beneficio-rischio dei medicinali, compresa la consultazione diretta con l'EMA, dovrebbe avere la precedenza sulle decisioni relative alla disponibilità di sostanze soggette a restrizioni in altre legislazioni utilizzate nella catena di approvvigionamento farmaceutica.