COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 13.1.2023
COM(2023) 9 final

RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO

su uno studio di fattibilità relativo sia a un riesame delle sostanze attive ("monografie") sia ad altre possibili alternative per la valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari

1. INTRODUZIONE

La presente relazione è intesa a soddisfare l'obbligo della Commissione di presentare i risultati di uno studio di fattibilità relativo sia a un riesame delle sostanze attive sia ad altre possibili alternative per la valutazione del rischio ambientale ("VRA") dei medicinali veterinari ("MV"), a norma dell'articolo 156 del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio[1].

Illustra inoltre le conclusioni della Commissione per quanto riguarda gli impatti potenziali nonché la praticabilità di un eventuale nuovo approccio alla VRA al momento attuale, in cui l'applicazione del nuovo quadro giuridico sui MV è appena iniziata ed è ancora in fase di sviluppo.

2. CONTESTO

Sia le cure sanitarie alle persone sia le cure veterinarie si basano sui farmaci. Circa 3 000 principi attivi ("API") sono autorizzati nei medicinali per uso umano o veterinario, o in entrambi i casi, con un'ampia variabilità tra gli Stati membri[2]. Nell'UE sono attualmente autorizzati circa 600 API nei MV. Alcuni di essi sono anche utilizzati come sostanze attive nei biocidi o nei prodotti fitosanitari.

Se da un lato sono ampiamente riconosciuti i benefici dell'uso responsabile di tali sostanze nei MV, dall'altro lato destano preoccupazione i potenziali effetti negativi delle medesime sostanze sull'ambiente e sulla salute umana attraverso l'ambiente. I legislatori si sono occupati delle preoccupazioni connesse alla presenza di farmaci nell'ambiente. La prescrizione in materia di valutazione del rischio ambientale ("VRA") dei MV nell'ambito della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio è stata introdotta per la prima volta dalla direttiva 92/18/CEE[3]. I richiedenti di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio ("AIC") per i MV devono fornire una VRA basata su due fasi successive[4]. La fase I valuta la potenziale esposizione dell'ambiente al MV alla luce dell'uso previsto di quest'ultimo. La fase II[5] deve essere realizzata esclusivamente per i MV per cui la fase I ha concluso che, tenendo conto dell'esposizione dell'ambiente, è necessaria una valutazione più approfondita. Questa fase è strutturata su un approccio del quoziente di rischio e combina la portata dell'esposizione con ulteriori dati sul destino e sugli effetti dei MV sui comparti ambientali che destano preoccupazione. Attualmente la VRA si fonda su diversi orientamenti: gli orientamenti 6[6] e 38[7] della Conferenza veterinaria internazionale

---

1 Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43).

2 Commissione europea, direzione generale dell'Ambiente, Kümmerer, K., *Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment: final report*, Ufficio delle pubblicazioni, 2019, https://op.europa.eu/s/wEcR.

3 Direttiva 92/18/CEE della Commissione, del 20 marzo 1992, che modifica l'allegato della direttiva 81/852/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari (GU L 97 del 10.4.1992, pag. 1).

4 Ibid., allegato, sezione 5.3.

5 Ibid., allegato, sezione 5.4.

6 Comitato per i medicinali veterinari (CVMP), "Orientamento per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari – Fase I" (CVMP/VICH/592/98-FINAL) (Solo in EN), disponibile al seguente indirizzo: https://europa.eu/!ytmMgd.

sull'armonizzazione in campo veterinario (*Veterinary International Conference on Harmonization*, "VICH") e l'orientamento[8] del Comitato per i medicinali veterinari (*Committee for medicinal products for veterinary use*, "CVMP"). A norma della direttiva 2001/82/CE[9], tutti i MV generici dovevano essere sottoposti a una VRA, indipendentemente dal fatto che le relative informazioni fossero già disponibili per il MV originatore. Tale prescrizione forniva informazioni ambientali su alcuni prodotti preesistenti e contribuiva a migliorare la tutela ambientale.

Analogamente alla legislazione precedente[10], il regolamento (UE) 2019/6 richiede una VRA per le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio ("AIC") conformemente ai principi summenzionati. Tuttavia, con la sua entrata in vigore il 28 gennaio 2022, non è più necessaria una VRA per le domande relative a medicinali generici, tranne nel caso dei medicinali generici al cui MV di riferimento è stata concessa un'AIC prima del 1º ottobre 2005[11]. Un altro importante cambiamento è la possibilità per le autorità competenti ("AC"), all'atto di armonizzare i riassunti delle caratteristiche del prodotto e conformemente all'articolo 72 del regolamento (UE) 2019/6, di chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ("TAIC") di aggiornare la pertinente documentazione sulla sicurezza ambientale dei MV di riferimento autorizzati prima dell'ottobre 2005 e identificati come potenzialmente dannosi per l'ambiente[12].

L'attuale sistema di VRA basato sui prodotti presenta alcuni svantaggi: non garantisce una valutazione coerente e armonizzata dei rischi ambientali legati a MV contenenti la stessa sostanza attiva, non prevede l'obbligo giuridico di riesaminare le attuali valutazioni del rischio per tenere conto degli sviluppi scientifici, è caratterizzato da una scarsa trasparenza visto che i dati non sono disponibili al pubblico e i MV autorizzati prima dell'ottobre 2005 non sono automaticamente riesaminati dalle autorità competenti; le relative VRA non sono pertanto conformi agli orientamenti attuali.

Nell'autunno 2020 la Commissione ha nominato un contraente incaricato di condurre uno studio di fattibilità per individuare, raccogliere e analizzare prove sull'opportunità e sulla praticabilità del passaggio a un sistema basato sulle sostanze attive al posto dell'attuale sistema basato sui prodotti.

Nella sua relazione[13] il contraente ha esaminato le possibili conseguenze di un "sistema di monografie" basato sulle sostanze attive, unitamente a due proposte alternative del

---

7 Comitato per i medicinali veterinari (CVMP), "Orientamento per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari – Fase II" (CVMP/VICH/790/03-FINAL) (Solo in EN), disponibile al seguente indirizzo: https://europa.eu/!bRyWpH.

8 Comitato per i medicinali veterinari (CVMP), "Orientamento per la valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno degli orientamenti VICH GL6 e GL38" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) (Solo in EN), disponibile al seguente indirizzo: https://europa.eu/!fQjmTC.

9 Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1).

10 Ibid.

11 Regolamento (UE) 2019/6, articolo 18, paragrafo 7.

12 Ibid., articolo 72.

13 Schwonbeck, S., Breuer, F., Hahn, S., Brinkmann, C., Vosen, A., Radic, M., Vidaurre, R, Alt, J., Oelkers, K., Mezler, A., Floeter, C., *Feasibility Study of an Active-substance-based Review System ('Monographs') and Other Potential Alternatives for the Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products*, EW-06-21-127-EN-N, Unione europea, Lussemburgo, 2021, ISBN 978-92-76-42335-5, DOI: 10.2875/94477, disponibile al seguente indirizzo: https://op.europa.eu/s/wvC9.

settore e ha valutato l'efficienza e l'efficacia di tali proposte ai fini del perseguimento degli obiettivi del regolamento (UE) 2019/6. Nell'ambito dello studio di fattibilità, il contraente ha svolto una ricerca bibliografica e ha effettuato interviste esplorative con i portatori di interessi. Su tale base ha quindi individuato le fonti delle prove pertinenti e le rimanenti lacune relative ai dati. In una seconda fase ha cercato di colmare alcune di tali lacune mediante interviste strutturate e un'indagine online.

3. PRESENTAZIONE DEL SISTEMA DI MONOGRAFIE E DELLE ALTERNATIVE VALUTATE

Sistema di monografie

Il sistema di monografie basato sulle sostanze attive proposto da Rönnefahrt *et al.*[14] prevede l'istituzione di una raccolta uniforme a livello di UE di dati ambientali pertinenti e di elevata qualità per gli API utilizzati nei medicinali veterinari sul mercato dell'UE. Le monografie sarebbero obbligatorie per gli API dei medicinali veterinari che richiedono una VRA con valutazione di fase II e dei medicinali veterinari antiparassitari per animali destinati alla produzione di alimenti, dato che si prevede che essi conducano a una maggiore esposizione e a un impatto negativo sull'ambiente.

Il sistema di monografie conterrebbe esclusivamente informazioni sugli API utilizzati nei medicinali veterinari, non su medicinali veterinari specifici. Non costituirebbe pertanto un sistema di approvazione, né sostituirebbe la VRA di un MV, ma produrrebbe piuttosto dati da utilizzare nelle successive valutazioni ecotossicologiche a livello di prodotto. La monografia di un API presenterebbe quindi le informazioni ambientali pertinenti, che sono fondamentali per l'ulteriore sviluppo della VRA di un medicinale veterinario contenente l'API in questione. Nell'attuale sistema, ogni TAIC deve svolgere una ricerca per ottenere i suddetti dati sull'API al fine di preparare la

[14] Rönnefahrt, I., *Experiences with environmental risk assessment in the authorization procedure of Veterinary Medicinal Products*, in *International Workshop on Eco-Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products*, 2013, Agenzia federale per l'ambiente, Dessau-Roßlau: 4-5 dicembre 2013, Berlino, pag. 1, disponibile al seguente indirizzo: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/roennefahrt_vortrag_veroeffentlichung_2.pdf , consultato il 9 settembre 2022.
Rönnefahrt, I., *Monograph system of active pharmaceutical substances: necessity, challenges and perspectives*, in *Workshop „Monograph system on active pharmaceutical substances“*, 2014, Agenzia federale per l'ambiente, Germania: Bruxelles, Belgio, pag. 1, disponibile al seguente indirizzo: https://www.ecologic.eu/sites/default/files/event/2015/4_monograph_system_workshop_2014_roennefahrt.pdf, consultato il 9 settembre 2022.
Rönnefahrt, I., N. Adlere S. Hickmann., *Paradigm shift - Towards a substance-based environmental risk assessment of pharmaceuticals*. in *SETAC Europe Annual Meeting* 2016, Nantes, Francia: Agenzia federale per l'ambiente, sintesi disponibile al seguente indirizzo: https://cdn.ymaws.com/www.setac.org/resource/resmgr/abstract_books/setac_europe_abstractbook_na.pdf, pag. 305, consultato il 9 settembre 2022.
Rönnefahrt, I. e N. Adler, *Harmonised environmental information of pharmaceutical substances – the essential base for risk assessment and risk management* in *International Conference on Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment (ICRAPHE)*. 2016, Agenzia federale per l'ambiente: 8-9 settembre 2016, Parigi, Francia, pag. 1, sintesi disponibile al seguente indirizzo: https://www.acadpharm.org/dos_public/ICRAPHE_abstract_book_VF.pdf, pag. 129, consultato il 9 settembre 2022.
Rönnefahrt, I., *The ERA master file concept*, in *Workshop „How to achieve an appropriate Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products”*. 2017, Agenzia federale per l'ambiente, Germania: Bruxelles, Belgio, pag. 1, disponibile al seguente indirizzo: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/362/dokumente/05_era_master_file_system_ronnefahrt.pdf, consultato il 9 settembre 2022.

VRA per il medicinale veterinario. Il sistema di monografie faciliterebbe pertanto lo sviluppo di VRA basate sui prodotti in funzione dei dati API. I dati ambientali sugli API disponibili al pubblico aumenterebbero inoltre la trasparenza e promuoverebbero la parità di condizioni per i TAIC.

I dati minimi presenti nella monografia sarebbero le sintesi degli studi, gli endpoint degli studi ecotossicologici, gli endpoint relativi alle proprietà fisico-chimiche e gli endpoint riguardanti il destino ambientale (degradazione o assorbimento), la più elevata concentrazione ambientale prevista nel suolo (PEC_{SOIL}) o la più elevata concentrazione di introduzione nell'ambiente acquatico ($EIC_{aquatic}$) risultanti dalle attuali VRA di fase II per ogni medicinale veterinario contenente il medesimo API e autorizzato nell'UE.

Il sistema di monografie si concentrerebbe innanzitutto sugli API autorizzati prima dell'ottobre 2005, dando priorità a quelli di rilevanza ambientale. Spetterebbe alla Commissione stilare un elenco di API prioritari.

Per i MV già autorizzati nell'UE per cui il rischio ambientale è stato valutato nell'ambito di una VRA di fase II, i dati necessari sarebbero raccolti da tutti i TAIC interessati. Nel caso di MV autorizzati prima dell'ottobre 2005 per cui manca la valutazione del rischio ambientale, tutti i TAIC dei MV con lo stesso API sarebbero giuridicamente obbligati a collaborare in un consorzio al fine di produrre i dati ambientali richiesti per la monografia.

Nel caso di un nuovo MV di riferimento contenente un nuovo API, l'impresa che richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio fornirebbe i dati ambientali necessari in base all'uso previsto della sostanza nel nuovo MV di riferimento. La portata dei dati nella monografia dipenderebbe dall'uso dell'API nel medicinale veterinario (ad es. un medicinale veterinario per animali destinati alla produzione di alimenti richiederebbe per lo più una VRA di fase II).

Le proposte di monografia sarebbero quindi valutate dall'EMA. Tutte le monografie sarebbero conservate in una banca dati, ad esempio ospitata dall'EMA, il cui contenuto sarebbe disponibile a tutti i portatori di interessi, cioè il mondo accademico, le autorità ambientali, i gestori di risorse idriche, gli operatori del settore, ecc.

Il sistema di monografie proposto da Rönnefahrt *et al.* non specifica tuttavia le modalità con cui la Commissione stabilirebbe la priorità per le sostanze esistenti o con cui sarebbero aggiunti i dati se fossero autorizzati altri MV con VRA, le responsabilità delle autorità di regolamentazione e del settore, le fasi procedurali e le tempistiche, le compensazioni dei costi, quali dati sarebbero inclusi nella monografia e in quale formato, l'approccio agli aggiornamenti della monografia, le potenziali strutture tariffarie, i requisiti della banca dati e altri aspetti pratici, lasciando tali aspetti a un'eventuale futura proposta legislativa volta a modificare o integrare il regolamento (UE) 2019/6. Il contraente ha cercato di chiarire alcuni di questi aspetti

indicati nella proposta MONO4ERA[15], da esso analizzata parallelamente alla proposta di Rönnefahrt *et al*.

Proposta di Animalhealth Europe

La proposta di Animalhealth Europe ("AhE") si fonda sull'obbligo giuridico[16] di tutte le autorità competenti dell'UE di pubblicare una relazione pubblica (europea) di valutazione ("(E)PAR")[17] per ogni MV autorizzato e si concentra principalmente sul rendere i dati ambientali disponibili al pubblico. Le attuali (E)PAR dovrebbero tuttavia essere riesaminate al fine di inserire i risultati degli studi ambientali in un formato armonizzato e standard. Gli organismi incaricati della preparazione delle (E)PAR riesaminate sarebbero pertanto le AC, in contrasto con il sistema di monografie, che prevede che la maggior parte del lavoro sia svolto dai TAIC.

Il sistema riguarderebbe nuovi medicinali veterinari, medicinali veterinari già autorizzati con VRA ma senza informazioni nell'(E)PAR, nonché medicinali veterinari autorizzati prima del 2005 e senza VRA e si articolerebbe nel modo seguente:

- per i MV già autorizzati, le AC dovrebbero impiegare i notevoli set di dati di cui già dispongono per riesaminare le attuali (E)PAR al fine di includere i risultati degli studi ambientali disponibili per i prodotti con una VRA di fase II, ove non siano ancora presenti.

Per i MV autorizzati prima dell'ottobre 2005 e privi di VRA, la proposta si limita ai casi in cui l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto ("RCP") è già avviata. Un prodotto può essere proposto per l'armonizzazione dell'RCP dalle autorità competenti o dal TAIC. Spetta tuttavia al gruppo di coordinamento[18] stabilire le priorità per l'armonizzazione dell'RCP. Ai fini dell'aggiornamento/della redazione di informazioni ambientali nell'(E)PAR, le AC devono tenere conto di tutte le informazioni disponibili relative sia ai MV generici che di riferimento e, qualora opportuno, richiedere ai TAIC di fornire le informazioni necessarie all'aggiornamento dell'(E)PAR in base all'articolo 72 del regolamento (UE) 2019/6.

L'(E)PAR conterrebbe informazioni sul medicinale veterinario stesso, dati ambientali sull'API e una sintesi della VRA in un formato armonizzato e standard. La proposta di AhE contiene una tabella di dati provvisoria che potrebbe servire da base per lo

---

[15] Schwonbeck, S., Breuer, F., Hahn, S., Brinkmann, C., Vosen, A., Radic, M., Vidaurre, R, Alt, J., Oelkers, K., Mezler, A., Floeter, C., *Feasibility Study of an Active-substance-based Review System ('Monographs') and Other Potential Alternatives for the Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products*, pag. 348, EW-06-21-127-EN-N, Unione europea, Lussemburgo, 2021, ISBN 978-92-76-42335-5, DOI: 10.2875/94477, disponibile al seguente indirizzo: https://op.europa.eu/s/wvC9.

[16] Regolamento (UE) 2019/6, articolo 44, paragrafo 10, articolo 47, paragrafo 3, articolo 49, paragrafo 11, e articolo 52, paragrafo 11, in combinato disposto con l'articolo 55, paragrafo 2, lettera a), punto v).

[17] La relazione pubblica di valutazione, nel caso delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio diverse da quella centralizzata, e la relazione pubblica europea di valutazione, nel caso della procedura centralizzata, è un documento o una serie di documenti che descrive la valutazione scientifica e riflette la conclusione raggiunta dalle autorità di regolamentazione alla fine del processo di valutazione. Fornisce una sintesi dei motivi alla base dell'approvazione (o del diniego) dell'autorizzazione all'immissione in commercio per uno specifico medicinale veterinario. È resa disponibile al pubblico dopo l'eliminazione delle informazioni commerciali riservate.

[18] Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali veterinari, istituito dall'articolo 142, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6.

sviluppo di un formato armonizzato. Tuttavia sarebbe necessaria una collaborazione tra le AC, ed eventualmente il settore, per raggiungere un accordo su un formato armonizzato e standard. Le (E)PAR sarebbero centralizzate nella banca dati dei medicinali dell'Unione (BPU) di cui all'articolo 55 del regolamento (UE) 2019/6 e rese disponibili al pubblico conformemente all'articolo 56, paragrafo 3, di detto regolamento.

La proposta di AhE prevede che la VRA rimanga collegata al MV e ai suoi modelli di utilizzo, mentre il sistema di monografie è limitato ai pericoli posti dall'API.

Essa manca tuttavia di chiarezza riguardo al calendario per la revisione delle attuali (E)PAR, al modo in cui potrebbe essere imposto alle AC, alle modalità per introdurre un approccio armonizzato in grado di garantire informazioni ambientali coerenti e complete in tutte le (E)PAR e per stabilire le priorità di lavoro. In mancanza di un calendario giuridicamente vincolante, la completezza del sistema dipenderebbe dalla volontà e dalla capacità delle singole AC di fornire le risorse necessarie per la revisione di un elevato numero di (E)PAR. In assenza di un quadro giuridico chiaro, l'attuazione della proposta di AhE dipenderebbe anche dall'accordo delle AC sulla revisione degli orientamenti relativi all'(E)PAR ai fini di una presentazione armonizzata dei dati.

Proposta di Access VetMed

Anche Access VetMed (in precedenza denominato European Group for Generic Veterinary Products) ha proposto un sistema alternativo, il cui ambito di applicazione è limitato ai MV di riferimento e generici autorizzati prima dell'ottobre 2005. Secondo la proposta i MV autorizzati dopo l'ottobre 2005 dispongono di dati sufficienti relativi alle VRA. Per i MV di riferimento autorizzati prima dell'ottobre 2005, l'AC effettuerebbe un riesame fondato sui rischi del rispettivo MV al fine di determinare la categoria del suo rischio ambientale, ad es. "elevato", "medio", "basso" o "molto basso" in base ai dati e al know-how disponibili al momento.

Tale sistema di categorie comporterebbe la necessità di eseguire un esame scientifico della VRA indicandone anche il grado di priorità. Tale esame sarebbe caratterizzato dalle seguenti fasi: individuazione di tutte le AIC esistenti utilizzando la BPU, raccolta di tutti i dati ecotossicologici disponibili, integrazione con dati provenienti da altre fonti, svolgimento di un esame scientifico dei dati e proposta e pubblicazione di una serie finale di endpoint e di altri dati VRA specifici.

Nel caso di un medicinale veterinario di riferimento autorizzato prima dell'ottobre 2005, identificato come potenzialmente dannoso per l'ambiente e privo di un corrispondente MV generico autorizzato dopo l'ottobre 2005 (che disporrebbe dunque dei dati VRA necessari), il TAIC sarebbe responsabile della generazione o dell'aggiornamento dei dati VRA.

Come per la proposta di AhE, l'organismo incaricato delle fasi indicate sarebbe l'autorità competente, ma i TAIC fornirebbero i dati VRA, ove del caso.

La principale differenza rispetto alla proposta di AhE consiste nel fatto che nella proposta in oggetto alle autorità competenti non sarebbe chiesto di riesaminare le (E)PAR per i MV autorizzati dopo l'ottobre 2005 e i dati VRA di tali prodotti potrebbero pertanto non essere disponibili pubblicamente.

Come la proposta di AhE, anche quella di Access VetMed manca di chiarezza riguardo al calendario del riesame basato sui rischi dei MV autorizzati prima dell'ottobre 2005, al modo in cui potrebbe essere imposto alle AC, alle modalità per introdurre un approccio armonizzato in grado di garantire informazioni ambientali coerenti e complete in tutte le (E)PAR e per assicurare che non vi siano differenze di approccio tra le AC per quanto riguarda la categorizzazione del rischio ambientale degli API.

4. ANALISI DEI VANTAGGI E DEGLI SVANTAGGI DEL SISTEMA DI MONOGRAFIE E DELLE PROPOSTE ALTERNATIVE

4.1. Vantaggi

Qualità più elevata di dati VRA

In ragione del riesame e della compilazione dei dati VRA, i dati nel sistema di monografie sarebbero più solidi e di qualità più elevata. Per alcuni MV autorizzati prima dell'ottobre 2005 sarebbe necessario generare nuovi dati VRA conformemente agli orientamenti attuali. Unendo le risorse, la generazione di tali nuovi dati sarebbe più efficiente, ad es. per quanto riguarda lo svolgimento di studi di costo elevato con API radiomarcati.

In confronto, le due proposte alternative, fondandosi su dati specifici di prodotto e non su dati basati sulle sostanze, non risolverebbero questioni quali valutazioni incoerenti o disponibilità limitata di informazioni ambientali e apporterebbero pertanto un contributo limitato al miglioramento della qualità dei dati VRA.

Miglioramento dell'accesso ai dati VRA

Con l'attuale sistema, le autorità e gli esperti ambientali, quali i ricercatori, non hanno un accesso sufficiente ai dati VRA. Con un sistema di monografie e la relativa attuazione in una banca dati, sarebbero soddisfatti i requisiti della convenzione di Aarhus[19] in merito all'accesso del pubblico all'informazione ambientale e a una maggiore trasparenza per tutti i gruppi di portatori di interessi.

Le due proposte alternative rimangono focalizzate sulla valutazione del prodotto. Esse non risolverebbero pertanto l'attuale questione concernente l'identificazione di sostanze attive dannose e l'accesso ai dati delle VRA resterebbe limitato, visto che tali dati dovrebbero essere ricercati nelle (E)PAR dei singoli MV. La proposta di Access VetMed è inoltre limitata ai MV di riferimento autorizzati prima dell'ottobre 2005 e produrrebbe quindi una banca data meno completa rispetto alle altre due proposte.

Miglioramento della parità di condizioni per i TAIC

Il sistema di monografie vedrebbe il miglioramento della parità di trattamento delle VRA e delle misure di attenuazione dei rischi ("MAR") per tutti i TAIC di prodotti contenenti lo stesso API e caratterizzati dalla medesima via di somministrazione. Un sistema basato sulle sostanze attive costituirebbe inoltre un prerequisito affinché le

[19] Convenzione sull'accesso alle informazioni, la partecipazione del pubblico ai processi decisionali e l'accesso alla giustizia in materia ambientale, Nazioni Unite, serie dei trattati, vol. 2161, pag. 447 https://unece.org/DAM/env/pp/documents/cep43e.pdf.

stesse sostanze siano valutate in modo coerente, così da garantire una maggiore tutela ambientale.

Le due proposte alternative si concentrano sulle valutazioni dei prodotti e non contribuirebbero pertanto al miglioramento della parità di condizioni, dato che ogni TAIC dovrebbe generare i propri dati, il che potrebbe determinare conclusioni diverse per singoli prodotti con lo stesso API.

Garanzia del livello più alto di tutela della salute pubblica e della sanità animale e dell'ambiente

Il sistema di monografie comprenderebbe informazioni preziose sulla resistenza antimicrobica (AMR), riguardanti ad es. gli effetti sulla comunità microbica e sui cianobatteri, le proprietà fisico-chimiche e le stime sulle concentrazioni della sostanza rilasciata nei comparti ambientali, che sosterrebbero l'approccio "One Health".

Il suddetto sistema comprenderebbe altresì la valutazione della possibilità che le sostanze siano persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT) e aumenterebbe pertanto la disponibilità di dati importanti ai fini dell'esame della biomagnificazione nella catena alimentare e di ulteriori analisi dei residui volti alla tutela della salute umana e animale.

Il sistema di monografie contribuirebbe altresì allo sviluppo delle misure di attenuazione dei rischi intese a ridurre l'inquinamento delle acque superficiali, delle acque sotterranee e dell'approvvigionamento di acqua potabile.

Evitando la duplicazione delle prove, porterebbe inoltre a ridurre il numero di animali sottoposti a prova utilizzati, ad es. nelle prove ecotossicologiche.

Le due proposte alternative, restando incentrate sulle singole valutazioni dei prodotti, fornirebbero benefici limitati in quanto non armonizzerebbero i dati ambientali nelle VRA dei diversi prodotti. Determinerebbero unicamente l'armonizzazione del modo in cui i dati ambientali sono presentati in tali VRA.

4.2. Svantaggi

Oneri amministrativi e costi per le AC

Dopo la fase iniziale di predisposizione, il sistema di monografie dovrebbe ridurre gli oneri amministrativi portando al minimo le ridondanze nel processo di elaborazione e messa a disposizione di VRA basate sui prodotti per lo stesso API.

Rispetto all'attuale sistema, il sistema di monografie comporterebbe costi e compiti amministrativi supplementari per le AC, il settore farmaceutico veterinario, la Commissione e l'EMA. In base alle stime effettuate dal contraente, gli oneri amministrativi a carico delle AC per la predisposizione e l'approvazione di una monografia si avvicinerebbero a 4 355 EUR/domanda, e l'onere monetizzato per le AC per la valutazione della VRA di una monografia esistente è calcolato a 2 497 EUR/domanda. Un processo completo all'interno del sistema di monografie corrisponderebbe pertanto a un totale di circa 6 852 EUR (4 355 EUR per la predisposizione della monografia + 2 497 EUR per la valutazione della VRA di un

MV), cui si aggiungerebbero costi supplementari pari a circa 3 027 EUR per la valutazione della VRA iniziale di un API rispetto a circa 3 825 EUR nell'attuale sistema. Dato che il costo per la predisposizione della monografia è una tantum, i costi per le successive VRA per medicinali veterinari contenenti lo stesso API sarebbero inferiori rispetto al sistema attuale. A partire dal quarto processo di autorizzazione all'immissione in commercio riguardante lo stesso API, gli oneri amministrativi del sistema di monografie sarebbero inferiori rispetto al sistema attuale. Tuttavia, dato che a norma dell'articolo 18 del regolamento (UE) 2019/6 le domande relative a MV generici non richiedono più una VRA (tranne in casi eccezionali), è improbabile che si presenti una situazione in cui sono effettuate quattro VRA per lo stesso API.

Si noti che un sistema di monografie determinerebbe un passaggio parziale degli oneri amministrativi dal livello nazionale a quello dell'UE (EMA), in quanto tale sistema e la relativa valutazione degli studi devono essere centralizzati a livello di Unione.

I costi totali della banca dati delle monografie nel primo anno sono stati stimati a circa 66 800 EUR per una banca dati esterna (sviluppata, gestita e conservata da una parte terza) e a 67 200 EUR per una interna (sviluppata, gestita e conservata dall'EMA). In base alle previsioni, negli anni successivi i costi annuali sarebbero pari a circa 7 200 EUR e 5 900 EUR per, rispettivamente, una banca dati esterna o interna.

Si osservi tuttavia che la relazione sullo studio di fattibilità segnala la presenza di alcune incertezze e ipotesi in relazione alla stima dei costi. Le limitate informazioni disponibili non hanno consentito né una valutazione precisa, né una stima delle conseguenze complessive che permettessero di determinare in modo oggettivo i costi associati. Nelle interviste con il contraente e nell'indagine online, le AC hanno espresso le loro difficoltà a valutare le ore/persona necessarie per un sistema non ancora istituito. Il calcolo dei costi appare pertanto molto basso e non tiene conto dei costi del riesame delle attuali valutazioni dei rischi in vista dei progressi scientifici. Lo studio raccomanda di raccogliere ulteriori dati e cifre al fine di colmare le rimanenti lacune di conoscenza.

La stima dei costi è stata inoltre criticata da AhE e da Access VetMet. Secondo il settore in questione, i costi sono ampiamente sottovalutati e si fondano su ipotesi inesatte e irrealistiche.

Il contraente non ha stimato i costi delle due proposte alternative. Non si può pertanto effettuare un confronto completo dei costi tra le tre proposte, il che rende impossibile trarre conclusioni sulle conseguenze che ciascuna produrrebbe. Tuttavia, considerando che attribuiscono maggiore responsabilità alle AC per la preparazione delle (E)PAR riviste, entrambe le proposte alternative comporterebbero un impiego di risorse e costi maggiori per le AC, determinando invece spese minori per il settore in questione.

Poiché il sistema di monografie dovrebbe aumentare gli oneri per il settore (specialmente per le imprese innovative), mentre gli altri due sistemi dovrebbero aumentare quelli a carico delle AC, tutte e tre le proposte sono in contrasto con l'obiettivo del regolamento (UE) 2019/6 di ridurre gli oneri amministrativi.

Impatto sulla disponibilità e sul funzionamento del mercato interno

Il settore in questione (14 intervistati su 15, provenienti per lo più dal comparto dei medicinali generici) e alcune AC (3 intervistati su 15) prevedono che un sistema di monografie avrà un impatto negativo sulla disponibilità di MV. Questo aspetto potrebbe riguardare particolarmente i mercati di nicchia o gli Stati membri dell'UE più piccoli che già presentano un modesto numero di MV autorizzati. I prodotti privi di dati VRA potrebbero essere ritirati dal mercato in ragione dei costi della predisposizione della monografia. Alcune sostanze attive attualmente prive di VRA rientrano tra i MV destinati ai mercati limitati e generano bassi profitti per i TAIC (ad es. MV destinati a specie minori, quali conigli, api, specie di acquacoltura e capre o impiegati per malattie non frequenti). Un modo per attutire questo problema potrebbe consistere nel prevedere la possibilità di esenzioni dal requisito relativo alla monografia per i TAIC di prodotti destinati a mercati limitati. Tale soluzione tuttavia inciderebbe probabilmente sulla completezza del sistema e aumenterebbe i costi per i TAIC degli altri prodotti. Inoltre, non si risolverebbe la questione relativa alle AIC negli Stati membri più piccoli, dove i MV potrebbero essere ritirati se il richiedente fosse obbligato a contribuire a un consorzio per mettere a punto una monografia.

Per le imprese innovative, il sistema di monografie determinerebbe probabilmente costi supplementari in ragione delle spese per la valutazione e la gestione delle monografie, degli oneri amministrativi, dei costi del consorzio e della gestione dei dati. Ciò porterebbe a un'ulteriore diminuzione dell'attrattiva della regione UE per l'ingresso nel mercato di prodotti con nuovi API, rafforzando così la tendenza verso una riduzione del numero di autorizzazioni di MV basati su nuovi API.

Dato che le proposte alternative (di AhE e Access VetMed) richiedono costi supplementari e oneri amministrativi più modesti per i TAIC rispetto al sistema di monografie, ma costi e oneri maggiori a carico delle AC, si stima che entrambe possano incidere in misura minore sulla disponibilità di MV rispetto al sistema di monografie. Alla luce degli oneri supplementari a carico delle AC, le proposte alternative potrebbero tuttavia determinare ritardi nella valutazione a livello di AC o la necessità per le AC di aumentare le proprie tariffe.

Incertezza sulle tariffe e sull'accesso ai dati/sulla protezione dei dati

Si dovrebbero definire giuridicamente norme chiare e proporzionate per l'accesso alle monografie al fine di assicurare che il mercato non sia distorto. Gli intervistati hanno espresso le loro preoccupazioni sulla possibilità che i costi possano diventare insostenibili per le PMI nel caso in cui un numero esiguo di grandi operatori controllasse le tariffe per l'accesso ai dati nell'ambito dello sforzo di collaborazione richiesto dal sistema di monografie.

In linea generale, sono state espresse preoccupazioni riguardo alle modalità con cui le PMI si adatterebbero al sistema di monografie e sulla possibilità di trarre benefici dagli sforzi di collaborazione. Tra gli svantaggi è stata indicata anche la protezione limitata dei diritti di proprietà intellettuale dovuta ai requisiti di cooperazione.

Le due proposte alternative non presentano gli stessi inconvenienti in merito alle norme di accesso e alle potenziali tariffe collegate a tale accesso.

5. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Impatto sul settore farmaceutico veterinario rispetto a quello per uso umano

Anche la produzione e l'utilizzo di medicinali per uso umano hanno un impatto sull'ambiente. Tenendo conto delle dimensioni relative del mercato dei MV (pari a solo il 3 % del mercato di medicinali per uso umano), lo sforzo aggiuntivo che il sistema di monografie imporrebbe al settore farmaceutico veterinario potrebbe essere ritenuto eccessivo rispetto al settore dei farmaci per uso umano e da solo potrebbe non essere sufficiente a garantire un livello maggiore di tutela ambientale.

Come spiegato in precedenza, le due proposte alternative dovrebbero determinare oneri amministrativi minori sul settore farmaceutico rispetto al sistema di monografie. Si prevede tuttavia che tali proposte producano costi e oneri supplementari a carico delle AC per i MV, il che potrebbe condurre a un aumento delle tariffe imposto da tali AC. Ciò potrebbe creare ulteriori oneri non applicabili nel caso di medicinali per uso umano.

Accettazione

Le AC di otto Stati membri hanno espresso il loro sostegno allo sviluppo di un sistema di monografie centralizzato per gli API. Nessun altro portatore di interessi ha espresso la propria posizione.

Il settore ha già investito nella messa a punto di VRA per la maggior parte dei prodotti generici e originatori e nutre serie preoccupazioni sulla rivalutazione e sui costi supplementari che un sistema di monografie potrebbe comportare. Come indicato in precedenza, il settore ritiene che i costi e le risorse necessari a un sistema di monografie siano ampiamente sottovalutati nello studio di fattibilità e la rispettiva relazione non considera né affronta gli ostacoli pratici collegati all'attuazione di un sistema di monografie.

Revisione del quadro giuridico

L'introduzione di un sistema di monografie richiederebbe modifiche al regolamento (UE) 2019/6, come descritto nella proposta MONO4ERA. Ciò comprenderebbe, ad esempio, l'introduzione delle seguenti prescrizioni: per i richiedenti, prescrizioni in merito alla presentazione di un progetto di monografia nella documentazione tecnica di cui all'articolo 8, paragrafo 1, lettera b) in combinato disposto con l'allegato II; per i TAIC di medicinali veterinari esistenti, prescrizioni in merito alla produzione, all'impiego e alla presentazione congiunti di informazioni ambientali alle AC e di condivisione delle monografie tra i TAIC; per la Commissione, prescrizioni in merito all'adozione di un programma finalizzato alla progressiva predisposizione delle monografie per gli API già presenti sul mercato (procedura di recupero) e la definizione di priorità per gli API; prescrizioni in merito all'aggiornamento periodico delle monografie, nell'ambito degli obblighi dei TAIC previsti dall'articolo 58 e alla protezione dei dati; prescrizioni in merito alla banca dati delle monografie nonché prescrizioni in merito alle sanzioni di cui all'articolo 130, paragrafo 3, per mancato rispetto degli obblighi relativi alla predisposizione di monografie.

In teoria, entrambi i sistemi alternativi (AhE e Access VetMed) potrebbero essere attuati senza una revisione dell'attuale quadro giuridico. Nella pratica, tuttavia, il buon esito di entrambi i sistemi dipenderebbe interamente dalla volontà delle AC di svolgere il lavoro necessario. In assenza di un chiaro quadro giuridico che stabilisca un calendario, un approccio comune e la definizione di priorità nell'operato delle AC, è probabile che nessuna delle due proposte funzioni.

Tutti e tre i sistemi proposti richiederebbero pertanto una revisione dell'attuale quadro giuridico relativo ai MV.

6. CONCLUSIONI

Il sistema di monografie basato sulle sostanze attive e le due proposte alternative valutate potrebbero contribuire in varia misura al miglioramento della tutela ambientale.

Il sistema di monografie ottimizzerebbe, migliorerebbe e consoliderebbe al meglio i dati sui pericoli relativi alle sostanze attive ai fini delle VRA, migliorerebbe le conoscenze sui pertinenti rischi ambientali, eviterebbe la duplicazione delle prove su animali vertebrati, contribuendo in tal modo al principio delle "3 R" (sostituire, ridurre e perfezionare, in inglese: *replace*, *reduce*, *refine*), contribuirebbe a una migliore qualità dei dati VRA, permetterebbe di raccogliere informazioni ambientali in modo più efficiente e darebbe accesso ai dati VRA alle autorità ambientali, agli esperti e al pubblico. Gli oneri amministrativi sulle autorità e il settore dovrebbero essere ridotti nel lungo termine. Tuttavia tale effetto di riduzione degli oneri amministrativi non è garantito20.

Il sistema di monografie potenzierebbe la tutela ambientale, sostenendo pertanto uno dei principali obiettivi del regolamento (UE) 2019/621. Tale sistema potrebbe inoltre assicurare una valutazione coerente dei MV contenenti le stesse sostanze attive.

Le due proposte alternative rimangono incentrate sulla valutazione dei prodotti. Esse non affronterebbero pertanto alcuni svantaggi del sistema attuale, quali valutazioni incoerenti, disponibilità limitata di informazioni ambientali e le difficoltà che permangono nell'identificazione delle sostanze attive dannose. Le alternative in oggetto non apporterebbero miglioramenti significativi riguardo alla tutela dell'ambiente e della salute umana e animale. Entrambe le proposte inoltre mancano di chiarezza sul calendario, sull'applicabilità giuridica nonché sulle modalità per garantire un approccio armonizzato tra le AC e per stabilire le priorità di lavoro.

Pertanto solo il sistema di monografie contribuirebbe al raggiungimento degli obiettivi generali del regolamento (UE) 2019/6 (tranne per la prevista riduzione degli oneri amministrativi, almeno inizialmente) e sosterrebbe l'approccio strategico dell'UE riguardo all'impatto ambientale dei farmaci[22] e l'approccio "una sostanza — una

[20] Cfr. sezione 4.2 – Oneri amministrativi e costi per le AC.

[21] Cfr. sezione 4.1 – Garanzia del livello più alto di tutela della salute pubblica e della sanità animale e dell'ambiente.

[22] COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSIGLIO E AL COMITATO ECONOMICO E SOCIALE EUROPEO — Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci (COM(2019) 128 final).

valutazione" specificato nel Green Deal[23] e nella strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili[24].

Il sistema di monografie rappresenta un passaggio significativo nel processo di autorizzazione dei MV. Le modifiche necessarie all'attuazione di tale sistema (anche di natura legislativa) costituirebbero una notevole sfida per la rete di regolamentazione in campo veterinario (AC, EMA e Commissione) e per il settore in questione.

Nella fase di attuazione, il sistema di monografie e le due proposte alternative condurrebbero a costi supplementari per i MV già autorizzati e richiederebbero probabilmente maggiori costi e risorse rispetto all'attuale sistema che prevede una valutazione VRA completa per ogni singola domanda relativa ai MV. I costi per i richiedenti di nuove AIC di medicinali veterinari sarebbero più elevati nell'ambito del sistema di monografie che nell'attuale sistema e nelle due proposte alternative. Un impatto negativo sulla disponibilità di MV non può di conseguenza essere escluso e la pressione dei costi sulle PMI potrebbe aumentare.

L'attuazione del regolamento (UE) 2019/6 è ancora in fase di sviluppo. Essa richiede l'adozione di circa 25 atti delegati e di esecuzione, di cui circa la metà avrebbero dovuto essere adottati prima o entro la data di applicazione, il 28 gennaio 2022. Gli atti del prossimo pacchetto legislativo sui cui si concentrerà la Commissione dovrebbero essere ultimati entro il 2025, un atto entro il 2027. Oltre all'attività legislativa, dall'adozione del regolamento nel 2018 le risorse e gli sforzi delle AC e del settore sono diretti ad attuare il nuovo quadro giuridico sul terreno. Tale aspetto è stato e continua a essere molto impegnativo e oneroso per la rete e il settore. Inoltre gli effetti dell'attuale sistema in relazione alle VRA, quali l'impatto dell'articolo 18, paragrafo 7, sulle domande relative a medicinali generici e dell'articolo 72 sui prodotti preesistenti non sono ancora stati oggetto di VRA e necessiteranno di tempo per concretizzarsi. L'introduzione del sistema di monografie o di una delle due proposte alternative, oltre alle misure e agli approcci che dovrebbero essere adottati al fine di attuare il regolamento (UE) 2019/6, sembrerebbe pertanto prematura al momento e imporrebbe una pressione eccessiva su risorse già limitate.

L'attuazione di un sistema di monografie potrebbe essere riconsiderata una volta che il regolamento (UE) 2019/6 sarà completamente attuato e le sue conseguenze nella pratica (cioè disponibilità di MV, oneri amministrativi, impatto dell'armonizzazione degli RCP ecc.) saranno più chiare. Ciò richiederebbe inoltre maggiori certezze riguardo ai costi collegati all'attuazione di un tale sistema basato sulle sostanze attive e ai suoi ulteriori effetti sulla disponibilità di MV.

Al fine di conseguire un sistema globale e coerente, il sistema di monografie deve essere considerato in un contesto più ampio, al di là del settore dei MV. Alla luce del

[23] COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSIGLIO, AL COMITATO ECONOMICO E SOCIALE EUROPEO E AL COMITATO DELLE REGIONI — Il Green Deal europeo (COM(2019) 640 final).

[24] COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSIGLIO, AL COMITATO ECONOMICO E SOCIALE EUROPEO E AL COMITATO DELLE REGIONI — Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili verso un ambiente privo di sostanze tossiche (COM(2020) 667 final).

numero complessivo di API nei medicinali all'interno del mercato dell'UE25, un sistema che raccolga i dati ambientali di quelli utilizzati nei MV coprirebbe unicamente una piccola parte degli API presenti sul mercato e si tradurrebbe in una banca dati incompleta.

I lavori in corso su una futura proposta della Commissione volta a riesaminare il quadro giuridico generale in materia di medicinali per uso umano comprenderanno probabilmente nuove prescrizioni relative alle VRA. È pertanto opportuno attendere i risultati di tale processo prima di prendere in considerazione l'attuazione del sistema di monografie per i MV.

Nel frattempo la Commissione esaminerà, in stretta collaborazione con le AC, le possibilità per migliorare e armonizzare per quanto possibile il sistema attuale. Si potrebbero concordare misure per agevolare l'eventuale futura attuazione di un sistema di monografie senza incidere sul carico di lavoro delle AC né richiedere alcuna modifica al quadro giuridico esistente.

[25] Cfr. la sezione "Contesto".

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

AhE	Animalhealth Europe
AMR	Resistenza antimicrobica
API	Principio attivo
AC	Autorità competente
$EIC_{aquatic}$	Concentrazione di introduzione nell'ambiente acquatico
EMA	Agenzia europea per i medicinali
(E)PAR	Relazione pubblica (europea) di valutazione
VRA	Valutazione del rischio ambientale
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
TAIC	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
PEC_{SOIL}	Concentrazione ambientale prevista nel suolo
PBT	Persistente, bioaccumulabile e tossico
MAR	Misure di attenuazione dei rischi
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
BPU	Banca dati dei medicinali dell'Unione
VICH	Conferenza veterinaria internazionale sull'armonizzazione
MV	Medicinale veterinario