COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 31.8.2021
COM(2021) 497 final

RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO

sull'esperienza acquisita in seguito all'applicazione delle procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, a norma degli obblighi definiti nella normativa dell'UE sui medicinali per uso umano

1. INTRODUZIONE

La Commissione deve pubblicare almeno ogni dieci anni[1] una relazione generale sull'esperienza acquisita in seguito all'applicazione delle procedure relative ai medicinali per uso umano stabilite dal regolamento (CE) n. 726/2004[2] e dal titolo III, capo 4, della direttiva 2001/83/CE[3]. Vi sono diverse procedure nell'UE per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali. La presente relazione riguarda le procedure centralizzate e decentrate, nonché le procedure di mutuo riconoscimento. Non riguarda la procedura meramente nazionale per l'autorizzazione dei medicinali per uso umano in un singolo Stato membro[4].

La presente relazione si collega alla strategia farmaceutica per l'Europa[5] e ne influenzerà l'attuazione per quanto riguarda eventuali misure legislative e non legislative. La relazione integra anche le revisioni, attualmente in corso, dei seguenti atti: i) i regolamenti UE relativi ai medicinali per malattie rare e ai medicinali per bambini[6]; e ii) il regolamento sui diritti spettanti all'Agenzia europea per i medicinali[7].

2. QUADRO NORMATIVO E CONTESTO

Obiettivi del quadro

Il quadro normativo dell'UE per i medicinali ha tre obiettivi principali, illustrati nell'elenco puntato seguente.

- Il primo obiettivo è garantire un livello elevato di salvaguardia della salute per i cittadini europei. Il quadro intende fare ciò principalmente in due modi. Innanzitutto mira a garantire ai pazienti la fornitura più veloce possibile di medicinali di elevata qualità, sicuri ed efficaci, che siano innovativi e non protetti da brevetto. In secondo luogo mira a rafforzare il monitoraggio dei medicinali successivamente alla loro autorizzazione grazie a procedure potenziate per il monitoraggio e la farmacovigilanza.
- Il secondo obiettivo è: i) completare il mercato unico dei prodotti farmaceutici tenendo conto delle implicazioni della globalizzazione; e ii) sostenere la competitività del settore farmaceutico europeo.

---

[1] Articolo 86 del regolamento (CE) n. 726/2004 e articolo 38, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE.
[2] Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).
[3] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).
[4] La sezione 2 contiene ulteriori dettagli circa le diverse procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano nell'UE.
[5] COM(2020) 761 final.
[6] "Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2001 on orphan medicinal products" (SWD(2020) 163 final).
[7] "Evaluation of the European Medicines Agency's fee system" (SWD(2019) 335 final).

- Il terzo obiettivo è razionalizzare e semplificare il più possibile il sistema normativo, migliorandone la coerenza, l'efficienza e la trasparenza nell'esecuzione delle procedure e nel processo decisionale a livello generale.

Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio

Fin dal primo atto legislativo dell'UE in campo farmaceutico nel 1965, l'UE ha avuto due obiettivi generali: garantire un livello elevato di salvaguardia della salute pubblica ed eliminare gli ostacoli che impediscono la libera circolazione dei medicinali. La direttiva 65/65/CEE del Consiglio[8] ha stabilito il principio fondamentale della normativa farmaceutica dell'UE secondo cui nessun medicinale può essere immesso in commercio nell'UE se non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per quel medicinale. L'autorizzazione dei medicinali si basa su tre criteri fondamentali: qualità, sicurezza ed efficacia. Ciò contribuisce a garantire che i prodotti somministrati ai pazienti siano di qualità adeguata e dimostrino un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Dal 1965 a oggi una parte consistente di normativa è stata aggiornata. In tutto lo Spazio economico europeo (SEE) vi è stata una progressiva armonizzazione dei requisiti riguardanti: i) il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio; e ii) il monitoraggio successivo all'immissione in commercio. I due principali atti legislativi che attualmente regolano le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali nel SEE sono il regolamento (CE) n. 726/2004 e la direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche. Vi sono quattro procedure distinte per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio: una **procedura centralizzata**; una **procedura decentrata**; una **procedura di mutuo riconoscimento**; e una **procedura meramente nazionale**.

La procedura centralizzata consente al richiedente di ottenere un'autorizzazione singola con effetto nel SEE[9]. La domanda è valutata dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) mediante il suo comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e l'autorizzazione è rilasciata dalla Commissione europea. La procedura centralizzata per i medicinali per uso umano ha due "ambiti di applicazione" distinti. Il primo è un ambito di applicazione obbligatorio che comprende: i) medicinali derivati da determinati procedimenti biotecnologici; ii) medicinali per terapie avanzate; iii) medicinali per malattie rare; e iv) nuovi medicinali per malattie specifiche, ad esempio cancro, AIDS e diabete. Il secondo ambito di applicazione è facoltativo e comprende, ad esempio: i) medicinali per altre categorie di malattie; ii) medicinali che contengono una nuova sostanza attiva; oppure iii) medicinali esistenti che costituiscono un'innovazione significativa.

[8] Direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU 22 del 9.2.1965, pag. 369).

[9] Conformemente all'accordo SEE, per Norvegia, Islanda e Liechtenstein è necessaria una procedura/misura nazionale che dia attuazione alle autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE.

Le altre procedure consentono al richiedente di ottenere un'autorizzazione nazionale soltanto nel mercato di un singolo Stato membro (procedura meramente nazionale) o nei mercati di diversi Stati membri (procedura decentrata e procedura di mutuo riconoscimento).

La procedura di mutuo riconoscimento si applica quando il richiedente è già in possesso di un'autorizzazione nazionale per un medicinale in uno Stato membro e desidera ottenere un'autorizzazione nazionale per lo stesso medicinale in altri Stati membri.

La procedura decentrata riguarda prodotti che non sono ancora stati autorizzati in nessuno Stato membro e per i quali i richiedenti desiderano ottenere un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio in più di uno Stato membro.

Le procedure iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio sono concepite secondo due tipologie di attività, illustrate nell'elenco puntato seguente.

- **La prima tipologia di attività comprende le attività precedenti all'autorizzazione**. Queste attività si svolgono prima che sia presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e comprendono: i) richiedere e ricevere consulenza scientifica; ii) esaminare le domande di qualifica di medicinale orfano; iii) approvare piani di indagine pediatrica; e iv) altre attività formali e informali a supporto dello sviluppo di medicinali e della preparazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.
- **La seconda tipologia di attività comprende le attività successive all'immissione in commercio**. Queste comprendono le attività di farmacovigilanza (monitoraggio continuo della sicurezza), i deferimenti e le variazioni alle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Rete europea di regolamentazione dei medicinali

Per adempiere gli obblighi relativi all'autorizzazione e alla sorveglianza dei medicinali, la Commissione, l'EMA e le autorità nazionali competenti degli Stati membri hanno creato un partenariato, comunemente noto come "rete europea di regolamentazione dei medicinali". All'interno di questa rete le parti hanno ruoli differenti, come illustrato di seguito.

- L'EMA è responsabile della valutazione scientifica, della sorveglianza e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali nell'UE. L'EMA coordina inoltre le competenze scientifiche nell'UE.
- Le autorità nazionali competenti si occupano del rilascio delle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio e della sorveglianza dei medicinali nei rispettivi Stati membri. Inoltre offrono competenze e le mettono a disposizione della rete.
- La Commissione europea rilascia le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE successivamente alla valutazione effettuata dall'EMA. Si occupa inoltre del

monitoraggio e della supervisione delle attività della rete. Oltre a ciò, è tenuta a garantire la corretta applicazione delle norme UE.

Le parti collaborano strettamente con tutti i portatori d'interessi coinvolti nello sviluppo, nella fabbricazione, nella distribuzione e nella somministrazione dei medicinali. Questa collaborazione mira a garantire il conseguimento degli obiettivi della normativa.

3. STUDIO DI ANALISI DEL CONTESTO

La Commissione si è rivolta a un contraente esterno che ha fornito uno studio di supporto per la presente relazione.

Studio sull'esperienza acquisita in seguito all'applicazione delle procedure per l'autorizzazione e il monitoraggio dei medicinali per uso umano[10].

Lo studio ha valutato in che misura il sistema attuale di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali abbia raggiunto i propri obiettivi previsti nel periodo 2010-2017. Più in dettaglio, lo studio:

- ha raccolto i dati e le evidenze disponibili sull'applicazione della procedura centralizzata, della procedura decentrata e della procedura di mutuo riconoscimento;
- ha valutato l'efficacia (raggiungimento degli obiettivi definiti dal quadro normativo) e l'efficienza (rapporto tra le risorse utilizzate e le modifiche effettuate, inclusa una valutazione dell'onere amministrativo e normativo) delle procedure e del sistema in atto, valutando tra l'altro il funzionamento della rete europea di regolamentazione dei medicinali;
- ha fornito una sintesi dei risultati della propria analisi traendo conclusioni utili sulla base degli insegnamenti tratti dall'esperienza maturata con le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio;
- ha confrontato la situazione attuale con i risultati dello studio del 2010 e ha dato seguito all'attuazione delle raccomandazioni espresse nel 2010;
- ha individuato le opzioni per azioni possibili che potrebbe essere necessario intraprendere per eliminare eventuali barriere e ostacoli che impediscono prestazioni ottimali, analizzando i pro e i contro di ciascuna opzione.

Nell'ambito dello studio sono stati interpellati i portatori d'interessi pertinenti affinché condividessero la loro esperienza con il sistema indicandone i punti di forza e le carenze. Le attività di consultazione hanno compreso:

- interviste ai rappresentanti dell'EMA, della Commissione, del Parlamento europeo, dell'industria farmaceutica, delle organizzazioni ombrello, delle associazioni di pazienti e delle organizzazioni degli operatori sanitari;

[10] *Inserire link quando sarà pubblicato*.

- la partecipazione alle riunioni del CHMP e del gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh);
- l'invio di un questionario in forma scritta alle autorità nazionali competenti, seguito da interviste telefoniche;
- l'invio di un questionario online agli esperti dei comitati;
- otto studi di caso negli Stati membri (Cechia, Danimarca, Estonia, Germania, Italia, Portogallo, Spagna e Svezia).

Relazione sulla revisione dello studio

La Commissione ha distribuito agli Stati membri, all'EMA e al CMDh lo studio condotto dal contraente. I commenti ricevuti hanno permesso di chiarire alcune incongruenze e imprecisioni contenute nello studio. D'altra parte i commenti hanno anche suggerito di approfondire ulteriormente determinati miglioramenti potenziali dell'efficienza e di adattare le procedure e le linee guida attuali alle innovazioni e ai progressi scientifici. Ad esempio i commenti richiedevano: i) maggiore coordinamento tra le autorità nazionali competenti, l'EMA e gli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie; e ii) azioni volte a snellire le procedure e ridurre l'onere amministrativo. I commenti hanno anche indicato problematiche non adeguatamente esaminate nello studio, che saranno tuttavia affrontate nella valutazione della normativa farmaceutica come parte della strategia farmaceutica per l'Europa.

4. RISULTATI EMERSI DALLO STUDIO SULLA VALUTAZIONE DELLE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE E MONITORAGGIO

Efficacia

Nel complesso i dati forniti dallo studio condotto dal contraente indicano che l'attuale sistema delle procedure dell'UE per l'autorizzazione all'immissione in commercio e il monitoraggio di medicinali per uso umano risponde agli obiettivi stabiliti nella normativa. In particolare il sistema attuale garantisce un livello elevato di salvaguardia della salute per i cittadini europei. Inoltre il sistema soddisfa ampiamente gli obiettivi relativi al completamento del mercato interno dei prodotti farmaceutici e alla creazione di un quadro normativo che sostenga la competitività del settore farmaceutico europeo.

I rapidi sviluppi scientifici hanno comportato nuove sfide per il sistema, che è quindi diventato più complesso a causa dell'istituzione di: i) nuovi comitati, attraverso nuova legislazione dell'UE; ii) gruppi di lavoro di supporto composti da esperti; e iii) ulteriori requisiti giuridici dell'UE. I rapidi sviluppi scientifici continuano a mettere alla prova il sistema e le soluzioni a questi problemi saranno proposte attraverso l'attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa.

In generale le attività all'interno della rete sono aumentate nel periodo 2010-2017. Di conseguenza la maggior parte delle autorità nazionali competenti ha destinato più risorse ad attività a livello dell'UE. L'aumento delle entrate dell'EMA derivanti dalle

tariffe (+81 %) è un altro indicatore dell'aumento delle attività, poiché tali tariffe sono pagate dai richiedenti per le domande e le richieste di mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Il numero di domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi della procedura centralizzata è rimasto stabile, con circa 90-100 domande all'anno. Ciononostante queste nuove domande si aggiungono al portafoglio in costante crescita di prodotti autorizzati che l'EMA, la rete e la Commissione devono gestire. Ciò ha portato a un aumento costante delle procedure successive all'immissione in commercio e delle attività correlate di sorveglianza e monitoraggio. Il numero di variazioni alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate ai sensi della procedura centralizzata è aumentato da circa 4 100 nel 2010 a circa 6 200 nel 2017 (+ 51 %)[11].

Inoltre il numero di procedure per i medicinali orfani, pediatrici e per terapie avanzate è aumentato sostanzialmente nel periodo 2010-2017. Le richieste di classificazione di medicinali per terapie avanzate sono aumentate da 20, presentate nel 2013, a 46, presentate nel 2017 (ossia un aumento del 130 %), mentre le qualifiche di medicinale orfano presentate ogni anno sono aumentate da 174 a 260 (aumento del 49 %) e tutte le procedure relative ai piani di indagine pediatrica sono aumentate da 318 a 421 (aumento del 32 %).

Il numero di procedure di mutuo riconoscimento e decentrate finalizzate ha oscillato tra 1 640 nel 2010 e 1 515 nel 2017. Nel 2014 il numero delle procedure è sceso a 1 046[12]. Il CMDh ha un ruolo importante nelle procedure di mutuo riconoscimento e nelle procedure decentrate, sia prima sia dopo l'autorizzazione, in quanto promuove l'armonizzazione, ad esempio prendendo in esame le divergenze tra gli Stati membri e offrendo consulenza generale sulle procedure. Nel periodo preso in esame dallo studio il numero di rinvii nelle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate è diminuito progressivamente grazie al dialogo, alla cooperazione e all'armonizzazione all'interno del CMDh. Il numero di rinvii presentati al CMDh è calato da 17 nel 2010 a 11 nel 2017, con un picco di 27 rinvii nel 2012. Il numero di deferimenti dal CMDh al CHMP è sceso da 7 nel 2010 a soltanto 1 nel 2017[12].

Le richieste di consulenza scientifica e di assistenza per l'elaborazione di protocolli presentate all'EMA dagli sviluppatori di medicinali sono aumentate di oltre il 40 % tra il 2010 e il 2017. Lo studio condotto dal contraente ha constatato che l'EMA ha garantito complessivamente un processo ben funzionante.

Il sostegno alle piccole e medie imprese (PMI) è aumentato: le richieste di consulenza scientifica all'EMA sono passate da 366 nel 2013 a 436 nel 2017. In quel periodo circa il 30 % delle richieste totali a livello dell'EMA provenivano da PMI.

[11] Cfr. le relazioni annuali dell'EMA disponibili al pubblico: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes.
[12] Statistiche del CMDh, 2017.

Anche se il livello delle attività è aumentato, il sistema si è mantenuto complessivamente efficiente. Il sistema si basa su risorse e competenze degli Stati membri e sfrutta meccanismi che ne garantiscono il coordinamento interno. L'EMA svolge un ruolo di coordinamento efficace e di supporto scientifico, adattando la struttura organizzativa e i metodi di lavoro per garantire miglioramenti dell'efficienza in risposta all'aumento del livello delle attività.

In seguito alle fasi di allargamento dell'UE, l'armonizzazione e il coordinamento tra gli Stati membri sono aumentati. Sempre più Stati membri hanno iniziato ad avere un ruolo attivo nelle procedure, ad esempio in veste di: i) (co-)relatori; ii) membri di team di valutazione multinazionale nella procedura centralizzata; o iii) Stati membri di riferimento nelle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate.

La sorveglianza del mercato e il monitoraggio della sicurezza sono stati rafforzati. Ciò è dovuto principalmente all'attuazione nel 2012 della normativa rivista in materia di farmacovigilanza, che ha portato: i) all'istituzione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza; e ii) alla gestione coordinata dei segnali. Ci sono stati sviluppi continui dei meccanismi di segnalazione degli effetti collaterali negativi. I pazienti hanno avuto un ruolo particolarmente significativo in questo, dal momento che le segnalazioni di effetti collaterali negativi inviate dai pazienti sono arrivate a essere circa 90 000 nel 2017[13]. La procedura di riesame legata ad effetti collaterali negativi individua i rischi potenziali e consente all'EMA, alla Commissione e alle autorità nazionali competenti di attuare i necessari interventi normativi. L'individuazione dei suddetti rischi potenziali potrebbe essere ulteriormente migliorata integrando dati reali nelle procedure. Ciò richiederebbe la creazione di competenze nell'ambito dei megadati, della farmacoepidemiologia e della statistica.

Efficienza

Lo studio ha evidenziato che l'efficienza del sistema attuale può essere migliorata. I principali elementi di miglioramento sono illustrati di seguito e saranno ulteriormente esaminati e discussi nel corso dell'attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa.

Già prima della pandemia di COVID-19 alcuni esperti che hanno partecipato all'indagine effettuata durante lo studio avevano osservato che la capacità di far fronte a necessità di emergenza e carenze attraverso le procedure successive all'immissione in commercio era insufficiente. Gli esperti hanno dichiarato che il sistema non è in grado di reagire tempestivamente e in maniera flessibile a causa: a) della mancanza di una normativa UE per affrontare le necessità di emergenza (ad esempio in caso di carenze di medicinali); e b) della scomodità che caratterizza gli approcci di coordinamento tra gli Stati membri e tra i comitati, che andrebbero snelliti e formalizzati.

[13] Relazione annuale dell'EMA, 2017.

Le proposte giuridiche adottate recentemente nell'ambito del pacchetto "Unione europea della salute"[14] contribuiranno a far fronte alle necessità di emergenza. Inoltre la strategia farmaceutica per l'Europa[5] analizzerà le modalità per ridurre il rischio di carenze di medicinali mediante misure specifiche quali: i) obblighi più rigorosi per l'approvvigionamento; ii) notifica anticipata delle carenze e dei ritiri; iii) maggiore trasparenza delle scorte; e iv) un meccanismo di coordinamento più incisivo per l'UE volto a monitorare, gestire ed evitare le carenze. Inoltre la strategia farmaceutica per l'Europa prenderà in considerazione l'adozione di misure volte a migliorare la disponibilità dei medicinali in tutta l'UE. Ciò avrà anche un impatto (preventivo) sulle carenze.

Lo studio condotto dal contraente suggerisce che oltre al processo di autorizzazione regolato dalla normativa farmaceutica dell'UE, il coordinamento tra l'EMA, le autorità nazionali competenti e gli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie potrebbe essere migliorato. Ciò contribuirebbe a garantire che i medicinali diventino accessibili ai pazienti più velocemente. Dal 2010 sono aumentate le procedure per l'offerta congiunta di consulenza scientifica da parte dell'EMA/delle autorità nazionali competenti, da un lato, e degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie/delle autorità che si occupano della fissazione dei prezzi o dei rimborsi, dall'altra. Le procedure per la consulenza scientifica congiunta consentirebbero di progettare sperimentazioni cliniche e studi con dati reali per produrre evidenze dai molteplici utilizzi. Queste evidenze si potrebbero usare a sostegno non soltanto delle autorizzazioni all'immissione in commercio, ma anche delle decisioni in materia di fissazione dei prezzi e dei rimborsi a livello nazionale. Ciò garantirebbe ai pazienti un accesso più rapido ai medicinali. Di conseguenza, una maggiore cooperazione tra le parti citate renderà il sistema più efficiente a vantaggio dei pazienti, migliorando l'accesso di questi ultimi ai medicinali.

Per ridurre l'onere amministrativo e risparmiare tempo e capacità preziosi sia agli organi di regolamentazione sia all'industria, sarebbe opportuno semplificare il quadro normativo e a tale scopo si potrebbero semplificare una serie di procedure e processi. Per semplificare le procedure di autorizzazione e ottimizzare il relativo quadro si potrebbe prendere in considerazione una collaborazione con altri sistemi ben rodati in altre parti del mondo, e trarre ispirazione da essi.

Le variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio comprendono diverse tipologie di modifiche. Ad esempio le variazioni possono: i) aggiungere una nuova indicazione terapeutica a un prodotto; ii) modificare le informazioni relative alle controindicazioni; o iii) modificare l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità nazionali competenti, l'EMA e i portatori d'interessi dell'industria concordano sul fatto che le variazioni costituiscono un carico di

[14] Pacchetto "Unione europea della salute": COM(2020) 724; COM(2020) 725; COM(2020) 726; COM(2020) 727.

lavoro elevato per tutte e tre le parti e che sia necessario un processo di semplificazione. L'efficienza dei processi commerciali è quindi molto importante.

Lo studio condotto dal contraente suggerisce inoltre la possibilità di continuare a migliorare il coordinamento tra i comitati dell'EMA. In particolare lo studio menziona un tipo di coordinamento che migliorerebbe la coerenza dei risultati, attraverso un migliore allineamento delle procedure tra i vari comitati per la formulazione delle raccomandazioni e dei pareri scientifici finali da parte dell'EMA. La revisione in corso dei regolamenti sui medicinali per le malattie rare e sui medicinali per bambini sta già valutando le possibili soluzioni per: i) coordinare meglio, se del caso, il lavoro dei comitati interessati; e ii) semplificare e snellire determinate procedure.

Le domande di autorizzazione centralizzata presentate dalle PMI sono aumentate nel corso del periodo 2010-2017 preso in esame dallo studio. Tuttavia la quota di prodotti che non ricevono l'autorizzazione è più elevata per le domande presentate dalle PMI rispetto a quelle presentate dalle aziende più grandi. Lo studio condotto dal contraente indica che ciò può essere dovuto alla complessità, ai costi e all'accessibilità delle procedure. Inoltre, a causa della mancanza di personale e denaro le PMI sono in difficoltà di fronte ai requisiti clinici e di qualità legati al rilascio di un'autorizzazione alla commercializzazione. Infine le PMI non sempre mettono sul mercato i medicinali che hanno sviluppato. Ciò è dovuto al fatto che i medicinali che si dimostrano promettenti sono spesso acquistati da aziende farmaceutiche più grandi in una delle ultime fasi dello sviluppo.

Nel periodo dello studio 2010-2017 sono stati osservati progressi notevoli nel sostegno fornito alle PMI, grazie a:

- una funzione di sostegno dedicata e incentivi specifici per le PMI (ad es. orientamenti normativi e incentivi relativi alle tariffe) messi in atto dall'EMA;
- sostegno all'industria (incluse le PMI) da parte delle autorità nazionali competenti sotto forma di consulenza precoce.

Altri mezzi di sostegno alle PMI saranno analizzati nell'ambito della strategia farmaceutica per l'Europa.

La trasformazione digitale sta cambiando il settore sanitario. Tuttavia le competenze e le infrastrutture digitali non sono ancora sufficientemente presenti negli Stati membri e all'interno della rete. Lo sviluppo di competenze e infrastrutture è particolarmente necessario nell'ambito dei megadati e dell'utilizzo dell'intelligenza artificiale.

Tutti i portatori d'interessi concordano sul fatto che anche i sistemi telematici dell'UE siano molto importanti per favorire l'efficienza del sistema. Tuttavia i portatori d'interessi hanno individuato margine di miglioramento. Le autorità nazionali competenti hanno fatto notare che il sistema di governance del settore telematico dell'UE è molto complesso. Alcuni portatori d'interessi hanno affermato che i sistemi telematici dell'EMA e i sistemi nazionali non sono pienamente compatibili, il che

comporta duplicazioni del lavoro. Diversi portatori d'interessi e autorità nazionali competenti hanno osservato che la rete non è al passo con lo sviluppo di sistemi informatici distribuiti in tutta l'UE. Ciò è causato dall'esistenza di diverse priorità in competizione tra loro: l'esigenza di istituire nuovi sistemi informatici richiesti dalla normativa e la necessità di mantenere i sistemi esistenti con le risorse al momento disponibili. Se questo problema non è affrontato in maniera rapida e agile, si potrebbe verificare un calo dell'efficienza nell'immediato futuro.

Le autorità nazionali competenti, l'EMA e gli esperti hanno segnalato che il sistema è in difficoltà nella gestione di prodotti che sono a metà tra medicinali e dispositivi medici e che non sono facilmente classificati in una categoria o nell'altra (ossia prodotti la cui modalità d'azione primaria non sia facilmente determinabile). È necessario un migliore coordinamento tra i settori, affinché l'innovazione nell'UE non sia frenata. Le difficoltà derivano anche dai casi che si trovano al limite tra la categoria di medicinali e altre categorie di prodotto (ossia sostanze di origine umana, biocidi e integratori alimentari).

I comitati e i gruppi di lavoro dell'EMA devono creare ulteriore accesso a nuove aree di competenza per integrare le conoscenze scientifiche e tecnologiche più recenti nello sviluppo e nella valutazione di nuovi medicinali. Ciò è vero soprattutto in settori come i medicinali per le terapie avanzate, dove lo sviluppo di competenze all'interno delle autorità nazionali competenti è sempre più importante, vista la considerevole fase di sviluppo dei prodotti.

5. INSEGNAMENTI INIZIALI TRATTI DALLA PANDEMIA DI COVID-19 PER QUANTO RIGUARDA LE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE E MONITORAGGIO

La pandemia di COVID-19 ha messo in evidenza sia i limiti sia i punti di forza del sistema europeo di regolamentazione dei medicinali e ha anche mostrato alcune possibilità di miglioramento del sistema.

L'UE ha proceduto in tempi brevi alla valutazione e all'autorizzazione dei vaccini e delle terapie anti COVID-19 grazie a pareri scientifici rapidi e all'esame continuativo delle evidenze scientifiche, man mano che queste diventavano disponibili, da parte dell'EMA nonché grazie alle procedure decisionali accelerate della Commissione europea. Le ispezioni e le sperimentazioni cliniche a distanza hanno permesso al sistema di continuare a funzionare nonostante le limitazioni imposte dalla pandemia, e sono state anche l'occasione per testare modalità di lavoro alternative. Vista la situazione di emergenza sono state rilasciate autorizzazioni all'immissione in commercio condizionata per i vaccini anti COVID-19 e altri medicinali. Gli Stati membri hanno concesso l'accesso ai medicinali anti COVID-19 a livello nazionale prima delle rispettive autorizzazioni (condizionate), attraverso meccanismi per l'uso

compassionevole[15] sulla base di consulenze armonizzate fornite dall'EMA. È questo il caso del remdesivir, diventato accessibile prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, del desametasone e di medicinali costituiti da anticorpi monoclonali contro il SARS-CoV2[16].

Per far fronte in modo efficace all'emergenza, sono state introdotte flessibilità normative, ad esempio per quanto riguarda i requisiti relativi all'etichettatura e i tempi e le lingue per la consultazione durante il processo decisionale. Queste flessibilità sono state illustrate in diversi documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione[17], dall'EMA[18] e dai responsabili delle agenzie per i medicinali[19].

La pandemia ha anche ribadito l'importanza del dialogo precoce con gli sviluppatori di medicinali e il mondo accademico affinché l'EMA e gli esperti della rete dell'UE restino al passo con le nuove tecnologie emergenti e possano prepararsi ad esaminarle, il che ha agevolato l'approvazione rapida dei vaccini e delle terapie anti COVID-19. La task force per la pandemia di COVID-19 dell'EMA[20] ha riunito le migliori competenze della rete e garantito una risposta rapida e coordinata alla pandemia, dall'offerta di consulenza precoce agli sviluppatori alla guida delle discussioni scientifiche nelle tappe fondamentali. L'insegnamento tratto da ciò è già stato ripreso nella proposta del pacchetto "Unione europea della salute" per rafforzare il mandato dell'EMA[21], in cui si propone di istituire formalmente una task force di questo tipo presso l'EMA per guidare la risposta scientifica a qualsiasi futura emergenza di sanità pubblica. La stessa proposta comprende anche meccanismi per la gestione delle crisi e per il monitoraggio e la mitigazione delle carenze.

La pandemia ha aumentato enormemente la pressione sulla rete europea di regolamentazione dei medicinali, mettendo alla prova le sue risorse. Sono state adottate alcune misure di mitigazione per garantire la continuità operativa[22]. Gli Stati membri hanno segnalato un carico di lavoro senza precedenti, sia per la valutazione sia per la farmacovigilanza dei vaccini e delle terapie anti COVID-19. Il pesante carico di lavoro è stato gestito per un breve periodo senza effetti significativi sulle normali attività e con risultati degni di nota per quanto riguarda il sostegno efficace fornito agli sviluppatori di

[15] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.
[16] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions.
[17] Ad es. vaccinesstrategy_labellingpackaging_en.pdf (europa.eu) e guidance_regulatory_covid19_en.pdf (europa.eu).
[18] Gli orientamenti dell'EMA sono disponibili qui: "Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19", Agenzia europea per i medicinali (europa.eu).
[19] Heads of Medicines Agencies: COVID-19 (hma.eu).
[20] Task force per la pandemia di COVID-19 dell'EMA: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic#covid-19-ema-pandemic-task-force-section.
[21] COM(2020) 725 final.
[22] EMRN COVID19 BCP (europa.eu).

medicinali e vaccini anti COVID-19 e l'autorizzazione tempestiva di quattro vaccini anti COVID-19. Tuttavia è necessario monitorare ulteriormente questo aspetto per garantire che siano adottate le misure adeguate volte a sostenere e rafforzare la capacità della rete.

Si sta già considerando la possibilità di integrare nell'attività normale, pur con alcuni adeguamenti, gli strumenti e le flessibilità adottati durante la pandemia di COVID-19, e tale possibilità sarà ulteriormente esaminata, anche per quanto riguarda l'impatto sulle risorse, nel contesto della valutazione della normativa farmaceutica generale nell'ambito della strategia farmaceutica per l'Europa.

6. CONCLUSIONI

La presente relazione e lo studio di supporto dimostrano che nel complesso l'UE può contare su un sistema per l'autorizzazione dei medicinali ben funzionante. Tuttavia sono emerse anche problematiche che possono essere migliorate. Inoltre lo studio è precedente ai recenti eventi perturbatori che hanno avuto un impatto diretto sulle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e sulla continuità operativa, come la Brexit e la pandemia di COVID-19. Gli insegnamenti tratti da queste esperienze dovrebbero orientare le azioni successive. Alcuni degli insegnamenti iniziali appresi dalla pandemia di COVID-19 sono discussi nella sezione 5 sopra.

L'attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa[5], che riguarda le sfide per il quadro dei medicinali e un'ampia gamma di problematiche nel ciclo di vita dei medicinali, rappresenta un'opportunità per dare una risposta di tipo olistico ai problemi indicati in precedenza.

L'attuazione esaminerà diverse problematiche, ad esempio: i) come rispondere alle carenze di medicinali; ii) come semplificare le procedure e la gestione del ciclo di vita, anche per quanto riguarda le variazioni; iii) come aumentare la cooperazione tra i settori e le parti pertinenti nel corso del ciclo di vita dei medicinali; e iv) come garantire competenze pertinenti all'interno della rete. Ciò andrà anche a vantaggio delle PMI poiché ridurrà l'onere amministrativo per l'industria e aumenterà la cooperazione tra le autorità di regolamentazione nel settore dei medicinali, gli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie e le autorità che si occupano della fissazione dei prezzi e dei rimborsi.

Alcune azioni richiederebbero modifiche della normativa, mentre altre possono essere realizzate attraverso mezzi non legislativi (ad es. tramite orientamenti e potenziamento del coordinamento.) Una valutazione della normativa farmaceutica nell'ambito della strategia farmaceutica per l'Europa servirà a raccogliere prove della necessità di azioni normative specifiche.

Il lavoro di attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa[5] sarà svolto in stretta collaborazione con: i) l'EMA; ii) gli Stati membri e le autorità nazionali competenti; iii)

i rappresentanti delle associazioni di pazienti e degli operatori sanitari; iv) il mondo accademico; v) l'industria; e vi) altri portatori d'interessi pertinenti.