



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Relazione sugli effetti derivanti dall'applicazione della disposizione di cui all'art. 54, comma 4-bis, del D. Lgs. n. 219/2006 (inserita dall'art. 10, comma 1, del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, in Legge 8 novembre 2012, n. 189) e sui possibili effetti della estensione di tale disciplina ai medicinali sperimentali impiegati nelle sperimentazioni cliniche di fase II.**

## **1. INTRODUZIONE**

L'art. 10, comma 1, del Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 (c.d. decreto Balduzzi), convertito, con modificazioni, in L. 8 novembre 2012, n. 189), ha introdotto, al comma 4-bis dell'art. 54, del D. Lgs. n. 219/2006, una semplificazione procedurale relativa alla produzione di sostanze attive destinate ai medicinali sperimentali da utilizzare in sperimentazioni cliniche di fase I.

La disposizione citata, infatti, prevede che quando la produzione di una specifica materia prima farmacologicamente attiva avvenga nel rispetto delle norme di buona fabbricazione e in un'officina autorizzata da AIFA alla produzione di sostanze attive, è sufficiente la sola notifica da parte del titolare dell'officina stessa senza attendere, quindi, un'autorizzazione espressa da parte di AIFA.

La stessa norma dispone, inoltre, che AIFA trasmetta al Ministero della Salute e pubblichi sul proprio sito istituzionale una relazione sugli effetti derivanti dall'applicazione della disposizione *de qua* e sui possibili effetti della sua estensione ai medicinali sperimentali impiegati nelle

sperimentazioni cliniche di fase II, tenuto conto anche degli interventi ispettivi effettuati dall'AIFA presso tali officine.

Al fine di ottemperare alla suddetta disposizione, si ritiene opportuno ricostruire, sinteticamente, sia il quadro normativo di riferimento sia i dati emersi dall'attuazione della disposizione d'interesse.

I dati rilevati hanno evidenziato un'effettiva semplificazione del procedimento autorizzativo, senza aver riscontrato al momento rischi per la tutela della salute pubblica che, in considerazione anche delle recenti modifiche normative, fanno propendere per un giudizio positivo circa l'estendibilità della stessa disciplina anche alle sostanze attive utilizzate per i medicinali sperimentali impiegati nelle sperimentazioni cliniche di fase II.

## **2. ANALISI DEL CONTESTO GIURIDICO**

È anzitutto necessario tenere in considerazione le novità relative alla produzione di sostanze attive, introdotte dal D. Lgs. n. 17/2014, che ha modificato alcune disposizioni del D. Lgs. n. 219/2006. In particolare, ai sensi del nuovo art. 52-*bis*, i produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia registrano la loro attività presso l'AIFA, ad eccezione della produzione di sostanze attive sterili e di origine biologica soggetta alla stessa modalità di autorizzazione prevista per la produzione di medicinali, restando fermo, in ogni caso, il potere ispettivo di AIFA.

Appare inoltre imprescindibile considerare come in ambito europeo non sia prescritto che le sostanze attive utilizzate in sperimentazione clinica siano soggette a regime di registrazione né, tantomeno, ad autorizzazione. Infatti, il Regolamento Delegato (UE) n. 1252/2014 della Commissione del 28 maggio 2014 (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 25/11/2014), che stabilisce i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive dei medicinali per uso umano, si applica solo alle sostanze attive utilizzate per la produzione di medicinali che hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>1</sup>.

Alla luce del richiamato art. 10 del D.L. n. 158/2012, ne consegue pertanto, che qualunque officina di produzione - che sia stata già autorizzata da AIFA - può iniziare a produrre principi attivi destinati alla sperimentazione clinica di fase I presentando solo una notifica.

---

<sup>1</sup> Al riguardo preme precisare che il Regolamento Delegato (UE) n. 1252/2014 produrrà i suoi effetti a decorrere dal 25 maggio 2015 (art. 19).

In altri termini, è il rispetto delle norme di buona fabbricazione (NBF), unitamente alla notifica, a legittimare il produttore all'esercizio dell'attività, non occorrendo, a tal fine, l'emanazione preventiva di un provvedimento espresso da parte dell'Agenzia. La notifica, infatti, ha efficacia immediata; l'attività di produzione, quindi, può essere intrapresa già dal momento della trasmissione della notifica all'AIFA, senza il bisogno di attendere un consenso espresso da parte di quest'ultima, fermo restando l'obbligo del titolare dell'officina del rispetto delle NBF con ogni relativa responsabilità, anche in ordine all'autocertificazione. In ogni caso, all'Ufficio competente dell'AIFA resta il potere di intervento *ex post*, da esercitare mediante l'avvio dei diversi controlli volti a verificare la veridicità di quanto dichiarato dal titolare dell'officina.

L'art. 10 del decreto Balduzzi è ispirato alla liberalizzazione delle attività di impresa: il legislatore ha scelto la strada del superamento del tradizionale modello "istanza del privato/autorizzazione della PA", consentendo al privato di intraprendere un'attività senza necessità di ricorrere al preventivo assenso espresso dell'Amministrazione.

Tuttavia, giova notare che la notifica concretizza una liberalizzazione solo parziale delle attività di produzione, nel senso che con essa non si configura una *deregulation* dell'attività in oggetto, la quale rimane soggetta alla disciplina di settore e, quindi, ad un regime di controllo e di vigilanza amministrativi. Infatti, il presupposto legittimante l'attività 'liberalizzata' rimane il rispetto delle NBF, oggetto del generale potere di accertamento di cui all'art. 53, del D. Lgs. n. 219/2006, di competenza dell'Agenzia. In definitiva, la vigilanza dell'autorità regolatoria non viene meno: qualora il privato superi i limiti del giuridicamente consentito, l'amministrazione ha la potestà di intervenire disponendo la cessazione delle attività intraprese *contra legem*.

### **3. ANALISI DEI DATI RILEVATI NEGLI ANNI 2012-2014**

Passando all'analisi dei risultati derivanti dall'applicazione del decreto Balduzzi durante il periodo decorrente dall'entrata in vigore della norma (14 settembre 2012) al 31 dicembre 2014, si riportano di seguito i dati disponibili sia per tipologie di sostanze attive sia per officine di produzione.

### 3.1 Dati disponibili per tipologie di sostanze attive

Sono state inoltrate ad AIFA 37 notifiche per la produzione di **sostanze attive** destinate a studi di sperimentazione clinica di fase I.

Tra di esse, alcune notifiche sono state presentate in assenza dei requisiti previsti *ex lege*.

Più nello specifico:

- tre notifiche sono state presentate per studi di bioequivalenza (ambito quindi esulante dal disposto e dalla *ratio* dell'art. 54 c. 4 *bis*) alle quali sono seguite comunicazioni da parte di AIFA con cui è stata contestata la non corretta applicazione della disposizione di legge;
- quattro notifiche per fase I avevano ad oggetto principi attivi già disponibili sul mercato per la formulazione di medicinali autorizzati, ricadendo, quindi, nel caso precedente; AIFA, pertanto, in fase istruttoria, ha eccepito che esulavano dal capo di applicazione dell'art. 54 c. 4 *bis* e, quindi, le stesse sono state successivamente rettificate e presentate come istanza di estensione per studi di sperimentazione per bioequivalenza;
- una notifica ha riguardato la produzione di una sostanza attiva su reparto non autorizzato, oggetto anch'essa di segnalazione da parte di AIFA indicante il corretto *iter* da seguire per ottenere la relativa autorizzazione.

Analizzando poi le diverse sostanze attive oggetto di notifica, prodotte su impianti autorizzati per le relative classi e tipologie di produzione<sup>2</sup>, si evidenzia che sono state ricevute 25 notifiche che hanno riguardato produzioni di sostanze attive per sintesi chimica su impianti *multipurpose* (classe A), API citotossici (classe B4) e API di natura ormonale steroidea (classe B3.2).

Inoltre sono state presentate: una notifica di sostanza attiva di origine vegetale; tre notifiche relative a sostanze attive biotecnologiche; nessuna notifica per la produzione di sostanza attiva sterile.

### 3.2 Dati disponibili per le officine di produzione di sostanze attive autorizzate

Diciotto officine hanno presentato la notifica; si evidenzia in particolare che:

---

<sup>2</sup> Classificazione delle sostanze attive in tipologie di produzione e classe di appartenenza in base al DM 27 maggio 1999.

- quattro di esse svolgono attività produttiva di sostanze attive destinate esclusivamente alla produzione di medicinali sperimentali, di cui due producono principi attivi biotecnologici;
- le restanti quattordici svolgono attività produttiva di sostanze attive destinate sia alla sperimentazione clinica sia ai medicinali dotati di AIC.

Analizzando ora i risultati ispettivi si è rilevato, nello stesso arco temporale, che:

- sette delle ditte notificanti sono state ispezionate secondo il programma di ispezioni periodico ed una è stata ispezionata senza preavviso in relazione alla notifica presentata; relativamente alle attività produttive oggetto di notifica non sono emerse deviazioni di rilievo alle NBF attinenti alle sostanze attive notificate;
- per una sola delle aziende ispezionate, la notifica di tre sostanze attive, già prodotte e giacenti come rilevato in fase di sopralluogo ispettivo, è stata presentata dopo il sopralluogo stesso. Criticità che nasce dall'assenza di un riferimento normativo ben preciso che indichi il tempo intercorrente tra la notifica all'AIFA e l'avvio dell'attività produttiva.

In sintesi, dai rilievi ispettivi non sono emerse non conformità specifiche per i principi attivi oggetto di notifica, confermando il rispetto delle buone norme di fabbricazione nelle relative attività di produzione.

Altro dato d'interesse, rilevato nello stesso periodo di osservazione preso in considerazione per valutare gli effetti del decreto Balduzzi, è relativo alla prosecuzione, o meno, degli studi di sperimentazioni cliniche relativi alle sostanze attive notificate in base all'art. 54, comma 4-*bis*, del D. Lgs. n. 219/2006.

È emerso che sono state inoltrate circa 27 istanze per produzioni sperimentali destinate a fasi successive alla fase I (la fase II, la fase III e la bioequivalenza) di cui 15 (quasi il 50%) già oggetto di notifica per la fase I.

#### **4. CONCLUSIONI**

Complessivamente, il numero di notifiche non è stato elevato e non tutte le ditte che producono sostanze attive per sperimentazione clinica hanno inviato ad AIFA notifiche per fase

I. Tuttavia, deve rilevarsi che, allorché l'attività produttiva è destinata alle fasi I e II delle sperimentazioni cliniche, le Società generalmente procedono direttamente all'inoltro contestuale dell'istanza di autorizzazione - registrazione per entrambe le fasi.

Il dato per cui circa il 50% delle istanze per sperimentazione sono successive a comunicazioni di notifica è da leggersi come un effetto positivo del decreto Balduzzi, atteso che le ditte hanno avuto la possibilità di acquisire dati funzionali al proseguimento dello sviluppo clinico senza aspettare un'autorizzazione preventiva di AIFA.

Tanto esposto, dall'estensione alla fase II del regime attualmente limitato alla sola fase I sembrerebbero derivare ulteriori vantaggi in termini di semplificazione per l'*iter* di sperimentazione di nuove sostanze attive, che da questa prima fase di osservazione degli effetti del nuovo regime, non appare comportare un aggravio dei rischi della salute, che rimane adeguatamente tutelata dalla permanenza dei poteri di vigilanza in capo all'AIFA.

La prospettata estensione alla fase II, in realtà, parrebbe condurre, in maniera quantomeno indiretta, al miglioramento complessivo del bene salute, in considerazione del potenziale ampliamento del *target* di sperimentazione e di ricerca ragionevolmente legato alle semplificazioni sopra riportate.

Non pare inutile considerare, in ogni caso, che il regime di registrazione delineato dal nuovo art. 52-*bis* del D. Lgs. n. 219/2006, amplia notevolmente l'ambito delle attività escluse da un preventivo provvedimento autorizzatorio, in linea con l'orientamento comunitario incline ad escludere anche la necessità della stessa registrazione per le sostanze attive destinate alla sperimentazione clinica.

D'altro canto, come visto, l'art. 53 del medesimo decreto, conferisce all'AIFA penetranti poteri ispettivo - repressivi che possono essere azionati ogni volta che si ravvisi un rischio per la salute pubblica o una violazione delle norme di buona fabbricazione.

Infine, va aggiunto come i persistenti poteri autorizzatori (primi fra tutti quelli, a monte, di autorizzazione/registrazione dell'officina alla produzione e di convalida dei protocolli clinici e, a valle, dell'autorizzazione all'immissione in commercio) siano del tutto adeguati a scongiurare eventuali rischi per la salute umana.

Giova da ultimo precisare che sono esclusi dalla disposizione di cui all'art. 54, comma 4-*bis* citato e quindi dalla conseguente proposta di estensione del suo ambito di operatività, gli studi

di bioequivalenza: questa differente disciplina va cercata nella *ratio* dell'art. 10, del decreto Balduzzi che intende favorire l'innovatività terapeutica e agevolare lo svolgimento della sperimentazione di un nuovo farmaco nelle sue fasi iniziali; coerentemente, il suo ambito operativo è limitato alla sperimentazione clinica (che ha ad oggetto un principio attivo la cui efficacia viene per la prima volta sperimentata sull'uomo).

Sulla base di quanto sopra esposto AIFA ritiene che sussistano i presupposti per estendere il regime di notifica previsto dal comma 4-*bis* dell'art. 54 del D. Lgs. n. 219/2006 per la fase I anche alle sostanze attive utilizzate per i medicinali sperimentali impiegati nelle sperimentazioni cliniche di fase II.