

Le procedure europee di registrazione dei medicinali

1. Premessa

A partire dalla prima direttiva del 1965, i criteri e le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali sono state oggetto di un vasto lavoro di armonizzazione nell'ambito dell'Unione Europea.

L'attività legislativa delle Istituzioni Comunitarie ha avuto come obiettivo, da un lato, quello di sottoporre l'immissione in commercio dei farmaci a precisi regimi di controllo pubblico e, dall'altro, favorire la libera circolazione dei medicinali in tutti i paesi dell'Unione Europea.

Attraverso un lungo e complesso iter, che ha richiesto ampie consultazioni tra i vari stati membri, nel 1993 sono state definite le basi giuridiche di un nuovo sistema comunitario di autorizzazione delle specialità medicinali (1,2). I punti cardine di tale sistema prevedono:

- l'istituzione di una struttura centralizzata per la valutazione dei medicinali (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* - EMEA) costituitasi nel 1995 con sede a Londra;
- l'adozione di due nuove modalità di autorizzazione comunitarie: la procedura centralizzata e quella di mutuo riconoscimento;
- la previsione di un valore vincolante e coercitivo delle decisioni prese a livello comunitario.

Con le modifiche introdotte nel 1993, quindi, accanto all'autorizzazione nazionale - su cui per lungo tempo ha ruotato l'intero complesso giuridico della circolazione dei medicinali - ha acquistato un valore crescente l'autorizzazione comunitaria.

In attuazione del principio del mercato unico - che non poteva non interessare anche il settore farmaceutico - il nuovo sistema comunitario ha segnato una svolta rispetto al passato sia per le aziende farmaceutiche sia per i cittadini.

Alle aziende viene, infatti, consentito l'accesso simultaneo ed immediato in tutti i paesi dell'Unione Europea mentre ai cittadini è garantita la disponibilità di medicinali più avanzati in tempi rapidi, indipendentemente dalla nazionalità.

2. Le procedure comunitarie

2.1. Procedura centralizzata

È stata introdotta con lo scopo di arrivare ad un'unica autorizzazione comunitaria, fondata su un'unica

valutazione scientificamente accreditata. Prevede che il Comitato per le Specialità medicinali presso l'EMA (*Committee for Proprietary Medicinal Products* - CPMP) emani un giudizio vincolante prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un determinato farmaco.

La procedura si avvia con la presentazione delle domande di autorizzazione, corredate dalla relativa documentazione, direttamente all'Agenzia; questa provvede affinché il parere del CPMP sia emanato entro 210 giorni dalla ricezione della domanda stessa.

Il parere, insieme alla relazione di valutazione del prodotto ed al *set* d'informazione comprendente riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglietto illustrativo ed etichette, viene poi trasmesso agli stati membri, al richiedente e alla Commissione per essere convertito, entro 90 giorni, in un'autorizzazione all'immissione in commercio valida per tutti i paesi dell'Unione Europea.

Nel caso in cui il parere del CPMP sia negativo, se ne dà comunicazione al richiedente, il quale può, entro 15 giorni dalla ricezione del parere, comunicare all'Agenzia l'intenzione di fare ricorso e, entro 60 giorni, presentare il ricorso stesso.

Nei successivi 60 giorni il CPMP esprime il parere definitivo che verrà poi inviato agli stati membri, alla Commissione e al richiedente.

La procedura prosegue davanti alla Commissione che, entro 30 giorni dalla ricezione del parere, elabora un'ipotesi decisionale che viene trasmessa agli stati membri e al richiedente. Qualora, eccezionalmente, il progetto di decisione si discosti dal parere dell'Agenzia, la Commissione è tenuta ad allegare dettagliate e precise motivazioni. Il progetto delle misure da adottare viene altresì trasmesso al Comitato permanente per le specialità medicinali (organo che assiste la Commissione nell'attuazione della procedura) che formula un parere sulla base del quale viene poi assunta la decisione finale.

Il giudizio finale, definito tramite l'iter appena descritto, deve essere rispettato in tutti i paesi dell'UE; ne consegue che l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida in tutti i paesi della Comunità. I farmaci autorizzati sono iscritti nel registro comunitario dei medicinali e viene loro assegnato un numero che deve apparire sull'imballaggio.

Analogamente, in caso di parere negativo, nessun paese potrà emanare un'autorizzazione nazionale per la specialità medicinale interessata.

Al termine della fase di autorizzazione, quando la Commissione ha già formulato la propria decisione, l'EMA rende pubblica la relazione di valutazione sul medicinale in oggetto (*European Public Assessment Report* - EPAR, il quale viene riportato per esteso sul sito internet <http://www.emea.eu.int>), previa esclusione di tutte le informazioni riservate o di natura commerciale.

L'autorizzazione centralizzata è obbligatoria per i medicinali biotecnologici (parte A dell'Allegato al regolamento 2309/93 CEE - v. Box 1) e facoltativa per i farmaci innovativi (parte B dell'Allegato stesso - v. Box 1); essa è valida cinque anni ed è rinnovabile di quinquennio in quinquennio su domanda del titolare da presentarsi almeno tre mesi prima della scadenza.

Questo tipo di autorizzazione, essendo basata su una valutazione centralizzata e unica e su comportamenti

decisionali accreditati ed uniformi, si configura come una sorta di garanzia di sicurezza, efficacia e qualità del medicinale.

Si è così diffusa l'opinione che i medicinali autorizzati dall'EMA siano sempre caratterizzati da un elevato valore innovativo. Val la pena precisare, però, che talvolta l'innovatività riguarda soltanto il processo produttivo e non un reale ampliamento delle alternative terapeutiche.

Esiste inoltre una tendenza ad assimilare i concetti di farmaco nuovo e di farmaco innovativo, che sono invece profondamente diversi: un nuovo farmaco (una nuova entità chimica) non necessariamente è anche innovativo, poiché l'innovatività non si misura sul piano della struttura chimica bensì sul piano clinico e tenendo conto del reale peso del farmaco rispetto all'esistente.

È pertanto necessario ed auspicabile che si giunga ad una definizione comune di innovatività, fondata su criteri condivisi da tutti gli stati membri: si potrebbe così

BOX 1

Allegato al Regolamento 2309/93 CEE

Parte A

- Medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:
 - tecnologie da DNA ricombinante;
 - espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti comprese cellule trasformate di mammiferi;
 - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.
- Medicinali veterinari, compresi quelli non derivati da procedimenti biotecnologici, destinati principalmente ad essere utilizzati come stimolatori per migliorare la crescita o la produttività degli animali trattati.

Parte B

- Medicinali derivati da altri procedimenti biotecnologici che, a parere dell'Agenzia, costituiscono un'importante innovazione.
- Medicinali somministrati con nuovi sistemi che, a parere dell'Agenzia, costituiscono un'importante innovazione.
- Medicinali contenenti un'indicazione completamente nuova che, a parere dell'Agenzia, è di rilevante interesse terapeutico.
- Medicinali a base di radioisotopi che, a parere dell'Agenzia, sono di rilevante interesse terapeutico.
- Nuovi medicinali derivati dal sangue umano o dal plasma umano.
- Medicinali la cui produzione si avvale di procedimenti che, a parere dell'Agenzia, segnano un importante progresso tecnico, quali l'elettroforesi bidimensionale in condizioni di microgravità.
- Medicinali destinati ad essere somministrati alle persone, contenenti nuove sostanze attive la cui utilizzazione in una specialità medicinale per uso umano non era autorizzata in nessuno stato membro alla data di entrata in vigore del presente regolamento.
- Medicinali veterinari che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione per gli animali non era autorizzata da nessuno stato membro alla data di entrata in vigore del presente regolamento¹.

¹ Punto modificato dal Regolamento 649/98 CE, art. 1.

limitare l'elevato rischio di discrezionalità che, soprattutto per i farmaci di cui alla parte B dell'Allegato, è attualmente presente.

2.2. Procedura di mutuo riconoscimento

A differenza della precedente, è una procedura decentralizzata, che non coinvolge necessariamente tutti i paesi dell'UE, ma si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'autorizzazione nazionale da parte degli altri stati membri.

Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che intende presentare domanda di riconoscimento anche in altri stati membri, chiede preliminarmente al primo stato che ha rilasciato l'autorizzazione (*Reference Member State*) di stendere una relazione di valutazione sul farmaco in oggetto, che viene inviata - insieme alla domanda - a tutti gli stati membri interessati.

Entro 90 giorni dalla ricezione della domanda, gli stati membri coinvolti, dopo un'attenta valutazione, decidono sul riconoscimento dell'autorizzazione rilasciata dal primo stato.

In caso di decisione positiva, il riconoscimento viene comunicato a tutti gli stati membri interessati, al *Reference Member State* e al richiedente. Nel caso in cui, invece, uno o più stati membri, avendo rilevato possibili rischi per la sanità pubblica, non intendano procedere al riconoscimento e se nel frattempo il richiedente non ha provveduto a ritirare la domanda, viene attivata

la cosiddetta procedura di "arbitrato". In questo modo l'intera questione viene deferita al CPMP e la procedura prosegue come una centralizzata, da completarsi però in 90 giorni.

La decisione finale del CPMP deve essere recepita da tutti gli stati interessati; in particolare, un eventuale parere finale negativo deve essere rispettato anche dal primo stato che ha rilasciato l'autorizzazione, con la conseguenza che eventuali autorizzazioni già concesse per quel dato farmaco in uno o più stati dell'UE devono essere revocate.

La procedura di mutuo riconoscimento, a differenza di quella centralizzata, riguarda solitamente i farmaci tradizionali, con indicazioni terapeutiche e profili di sicurezza in parte sovrapponibili a quelli già commercializzati.

Infine, è opportuno sottolineare che il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie si limita alla registrazione del farmaco e non riguarda la rimborsabilità che rimane materia di competenza delle singole autorità regolatorie nazionali (in Italia tale funzione è attribuita alla Commissione Unica del Farmaco). ▲

Bibliografia

1. Direttiva 93/99/CEE; GU n. L 214 del 24/08/1993.
2. Regolamento CEE n. 2309/93; GU n. L 214 del 24/08/1993.