

LOGO
Amministrazione
con competenza
prevalente



Relazione

ai sensi dell'art. 6, comma 4, della legge n. 234/2012

Oggetto dell'atto:

Proposta di modifica del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

- **Codice della proposta** 2021/0432
- **Codice interistituzionale:** COM(2021) 998 final 17.12.2021
- **Amministrazione con competenza prevalente:** Ministero della salute – Agenzia italiana del farmaco

Premessa: finalità e contesto

- *quadro normativo:*

La proposta di modifica del Regolamento (UE) n. 536 del 2014 si inserisce nel contesto del protocollo su Irlanda/Irlanda del Nord dell'accordo sul recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica a norma del quale l'importazione dei medicinali sperimentali dai paesi terzi nell'Unione o nell'Irlanda del Nord è soggetta al possesso di un'autorizzazione di fabbricazione e importazione. Tali autorizzazioni devono essere conformi agli obblighi dell'*acquis* dell'Unione in materia di sperimentazioni cliniche. E 'stato previsto un periodo di tolleranza di un anno (fino alla fine del dicembre 2021), anche per quanto riguarda i requisiti per l'importazione per i medicinali sperimentali, per garantire la fornitura di medicinali senza interruzioni nell'Irlanda del Nord, a Cipro, in Irlanda e a Malta.

Nonostante il periodo di transizione, per alcuni operatori aventi attualmente sede in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, ma anche per i mercati di Cipro, Malta e Irlanda risulta ancora molto difficile adeguarsi come richiesto dal protocollo a causa dei

costi di adeguamento troppo elevati rispetto alle piccole dimensioni del mercato e la complessa logistica implicata, per la quale non sono stati individuati poli logistici alternativi praticabili. Sono state inoltre riscontrate difficoltà nel garantire che i partecipanti alla sperimentazione clinica abbiano accesso a determinati medicinali a causa della dipendenza delle catene di approvvigionamento da altre parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

La presente proposta si prefigge di affrontare i problemi connessi ai medicinali sperimentali, di prevenire ripercussioni negative sulla loro fornitura e di conseguenza sull'esecuzione delle sperimentazioni cliniche autorizzate a norma del regolamento (UE) n. 536/2014 nell'Irlanda del Nord, a Cipro, in Irlanda e a Malta.

Il quadro normativo nazionale nel cui contesto è presentata la proposta è il decreto legislativo n. 219/2006, nonché il decreto legislativo n. 211 del 2003.

- *proposte correlate:*

Si segnala che la presente proposta dovrebbe essere letta in combinato disposto con le modifiche concettualmente identiche della direttiva 2001/20/CE proposte nel documento COM (2021) 997, del 17 dicembre 2021, poiché entrambi gli atti giuridici possono applicarsi a differenti sperimentazioni cliniche nell'UE fino al 31 gennaio 2025;

- *riferimenti: strategie, "pacchetti", programmi della Presidenza, conclusioni del Consiglio europeo, ecc.:*

Comunicazione della Commissione — Applicazione dell'acquis dell'Unione nel settore farmaceutico nei mercati tradizionalmente dipendenti per l'approvvigionamento di medicinali da forniture in provenienza da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord o in transito attraverso le stesse (2021/C 524/02);

Protocollo su Irlanda/Irlanda del Nord: la Commissione propone disposizioni su misura a beneficio dell'Irlanda del Nord Bruxelles, 13 ottobre 2021;

Raccomandazione del Parlamento Europeo concernente il progetto di decisione del Consiglio relativa alla conclusione, a nome dell'Unione, dell'accordo sugli scambi e la cooperazione tra l'Unione europea e la Comunità europea dell'energia atomica, da una parte, e il Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord, dall'altra, e dell'accordo tra l'Unione europea e il Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord sulle procedure di sicurezza per lo scambio e la protezione di informazioni classificate (05022/2021 – C9-0086/2021 – 2020/0382(NLE));

Proposta di DECISIONE DEL CONSIGLIO relativa alla firma, a nome dell'Unione europea e della Comunità europea dell'energia atomica, dell'accordo sul recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea

dell'energia atomica COM(2018) 833 final, 2018/0426(NLE).

- *regolamenti, direttive, libri, relazioni già esistenti in materia:*

La materia della sperimentazione clinica è disciplinata dal Regolamento (UE) n. 536/2014 che, sebbene sia entrato in vigore nel 2014, è applicabile dal 31 gennaio 2022. Come misura transitoria, durante il primo anno (fino al 31 gennaio 2023), i promotori possono scegliere di presentare una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica in linea con le norme del regolamento (UE) n. 536/2014 o avvalendosi delle norme della direttiva 2001/20/CE. Entro tre anni vi sarà il passaggio definitivo alle disposizioni del Regolamento per tutte le sperimentazioni in corso. Inoltre, il quadro legislativo completo è costituito, oltre che dai citati provvedimenti, anche dalla direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, recepita nel nostro ordinamento con il decreto legislativo n. 219/2006. La direttiva 2001/20 è stata recepita nel nostro ordinamento con il decreto legislativo n. 211/2003. Nell'ordinamento italiano si evidenziano inoltre la legge 11 gennaio 2018, n. 3 (Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute) ed il decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 (Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3).

- *elementi qualificanti ed innovativi:*

La finalità generale della proposta è di consentire un accesso rapido ai medicinali sperimentali a favore di Paesi come Cipro, Malta, Irlanda e Irlanda del Nord che ad oggi dipendono principalmente dal Regno Unito per l'approvvigionamento di farmaci per le sperimentazioni cliniche prevedendo, in via eccezionale, una deroga al rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione e importazione per i medicinali sperimentali importati a Cipro, in Irlanda, a Malta e nell'Irlanda del Nord da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, per un periodo di transizione di tre anni, a condizione che siano soddisfatte alcune condizioni. Per Cipro, Irlanda e Malta questa deroga è di natura temporanea in quanto si prevede che questi mercati saranno gradualmente riforniti attraverso gli Stati membri.

A. Rispetto dei principi dell'ordinamento europeo

1. Rispetto del principio di attribuzione, con particolare riguardo alla correttezza della base giuridica

- La proposta rispetta il principio di attribuzione in quanto si propone di modificare il Regolamento (UE) n. 536/2014, incidendo quindi direttamente su un atto normativo europeo.

- La base giuridica è correttamente individuata nell'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE). Inoltre, trova fondamento giuridico nell'articolo 32 della Costituzione italiana.

2. Rispetto del principio di sussidiarietà

La proposta rispetta il principio di sussidiarietà in quanto comporta la modifica di disposizioni normative UE e, quindi, deve essere realizzata attraverso analogo strumento giuridico quale un regolamento.

3. Rispetto del principio di proporzionalità

La proposta rispetta il principio di proporzionalità in quanto si basa sull'esigenza di modificare temporaneamente una disposizione normativa europea ed esclusivamente nell'Irlanda del Nord e nei piccoli mercati di quegli Stati membri dell'UE (Cipro, Malta e Irlanda) che dipendono dal mercato del Regno Unito.

B. Valutazione complessiva del progetto e delle sue prospettive negoziali

1. Valutazione del progetto e urgenza

- La valutazione delle finalità generali del progetto è complessivamente positiva in quanto tutela i pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche, nonché si pone come iniziativa volta a tutelare la salute pubblica nei piccoli mercati dell'Unione (Cipro, Malta e Irlanda) e nell'Irlanda del Nord.
- Il progetto è di particolare urgenza in considerazione della scadenza al 31 dicembre 2021 del periodo transitorio di applicazione della normativa di cui alla Direttiva 2001/20/CE.

2. Conformità del progetto all'interesse nazionale

Le disposizioni contenute nel progetto possono ritenersi conformi all'interesse nazionale, in quanto lo scopo della proposta è quello di tutelare la salute pubblica, consentendo l'accesso ai medicinali sperimentali da parte di pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche in quei Paesi che hanno, ad oggi, ancora molte difficoltà ad adeguarsi alla nuova realtà del Regno Unito, quale Paese terzo rispetto all'UE a seguito dell'accordo di recesso concluso a nome dell'Unione con la decisione (UE) 2020/1354 del Consiglio ed è entrato in vigore il 1° febbraio 2020.

Le difficoltà amministrative che i piccoli Paesi incontrano dovendo richiedere l'autorizzazione alla fabbricazione e soprattutto all'importazione di medicinali dal Regno Unito richiedono un intervento – anche solo limitato nel tempo- al fine di consentire a questi Paesi di adeguarsi alla nuova normativa e al contempo consente all'UE e, quindi, anche all'Italia, di rispettare il principio fondamentale garantito dall'articolo 32 della Costituzione di tutela della salute pubblica, nel contemporaneo perseguimento del principio fondamentale di promozione della ricerca scientifica, consacrato nell'art.9 della Costituzione. In tale ottica, l'introduzione di una deroga idonea a ridurre le conseguenze dell'impatto della Brexit sulle modalità di fornitura dei farmaci e, per tale tramite, sulla continuità di trattamento dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche, senza alcuna diminuzione di tutela quanto ai requisiti di qualità e sicurezza, risulta

pienamente attuativa del dettato delle sopra indicate norme costituzionali.

3. Prospettive negoziali ed eventuali modifiche ritenute necessarie od opportune

- *tempistica di adozione prevista*: si concorda con l'urgenza dell'approvazione dell'iniziativa, per evitare soluzioni di continuità.
- *eventuali pareri già espressi dalla delegazione italiana in occasione di presentazioni, incontri, ecc.*: N/A
- *elementi di criticità*: non rilevate
- *eventuali modifiche (di drafting e/o merito) ritenute necessarie od opportune*: NO
- *ulteriori riunioni, tavoli, consultazioni, passaggi che si ritengono opportuni*: NO

C. Valutazione d'impatto

1. Impatto finanziario

Non sembrano ravvedersi elementi utili al fine di poter valutare l'impatto finanziario per l'Italia, tenuto conto che la stessa Commissione ritiene che la proposta sia dispensata da detta valutazione in ragione dell'urgenza della situazione, e tenuto conto che la proposta di modifica è volta a garantire la salute pubblica mediante la fornitura continua dei medicinali sperimentali per le sperimentazioni cliniche nell'Irlanda del Nord e nei piccoli mercati degli Stati membri dell'UE che dipendono dal Regno Unito per le loro forniture.

2. Effetti sull'ordinamento nazionale

La modifica normativa proposta non produce immediati e significativi effetti diretti nell'ordinamento nazionale, ma occorre riconoscere la possibilità che i benefici direttamente apportati negli Stati Membri coinvolti producano esternalità positive relative all'intera sperimentazione clinica a livello europeo e quindi anche per l'Italia (in termini di quantità di dati raccolti o riduzione del rischio di esclusione degli Stati membri coinvolti dalla partecipazione ai *clinical trials*).

Vi è inoltre la possibilità che nel triennio di applicabilità della deroga per Cipro, Malta e Irlanda, il riassetto dei canali di fornitura apporti benefici anche alle imprese italiane, ove idonee a sostituire il canale diretto proveniente dal Regno Unito.

3. Effetti sulle competenze regionali e delle autonomie locali

La proposta non incide sulle competenze regionali e delle autonomie locali ai sensi di quanto previsto dalla Costituzione; pertanto la relazione non dovrà essere inviata alle Regioni, per il tramite delle loro Conferenze (art. 24, comma 2 della legge n. 234/2012).

4. Effetti sull'organizzazione della pubblica amministrazione

Non si registrano effetti sull'organizzazione della pubblica amministrazione.

5. Effetti sulle attività dei cittadini e delle imprese

Rinunciando a determinati requisiti normativi per l'importazione dei medicinali sperimentali, purché siano soddisfatte specifiche condizioni, la proposta riduce i costi di conformità, soprattutto per quanto riguarda le piccole e medie imprese.

Altro

- Si precisa che la proposta è suscettibile di essere modificata nel corso del negoziato nell'ambito delle competenti sedi istituzionali comunitarie e che la posizione della nostra delegazione potrà evolvere, in base anche alle consultazioni con le amministrazioni e le parti interessate.

LOGO
Amministrazione
con competenza
prevalente



Tabella di corrispondenza ai sensi dell'art. 6, comma 5, della legge n. 234/2012

(D.P.C.M. 17marzo 2015)

Oggetto dell'atto: proposta di modifica del Regolamento (UE) n.536/2014

Proposta di REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO che modifica il regolamento (UE) n. 536/2014 per quanto riguarda una deroga a determinati obblighi concernenti i medicinali sperimentali resi disponibili nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, nonché a Cipro, in Irlanda e a Malta

- **Codice della proposta:** 2021/0432
- **Codice interistituzionale:** COM(2021) 998 final 17.12.2021
- **Amministrazione con competenza prevalente:** Ministero della salute – Agenzia italiana del farmaco

Disposizione del progetto di atto legislativo dell'Unione europea (articolo e paragrafo)	Norma nazionale vigente (norma primaria e secondaria)	Commento
Articolo 1 All'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014 è aggiunto il comma seguente: "Tuttavia l'importazione di medicinali sperimentali da altre parti del Regno Unito nell'Irlanda del Nord e, fino al 31 dicembre 2024, a Cipro, in Irlanda e a Malta non è soggetta al possesso di un'autorizzazione di fabbricazione e importazione, a condizione che siano soddisfatte le	Articolo 55 Decreto legislativo n. 219 del 2006 <i>Autorizzazione all'importazione di medicinali</i> 1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 del presente decreto si applicano anche alle importazioni di medicinali in provenienza da Paesi terzi. 2. Gli articoli 50, 51 e 52 non si applicano quando si tratta di medicinali che provengono da Paesi con i quali la	(natura primaria o secondaria della norma, competenza ai sensi dell'art. 117 della Costituzione, eventuali oneri finanziari, impatto sull'ordinamento nazionale, oneri amministrativi aggiuntivi, amministrazioni coinvolte, eventuale necessità di intervento normativo di natura primaria o secondaria) La proposta non impatta sulla normativa nazionale e non si configura la necessità di interventi normativi di natura primaria o secondaria. La proposta investe la competenza esclusiva dello Stato e non comporta oneri finanziari né amministrativi aggiuntivi.

<p>condizioni seguenti: a) i medicinali sperimentali sono stati sottoposti a certificazione di rilascio dei lotti nell'Unione o in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord per verificare l'osservanza dei requisiti di cui all'articolo 63, paragrafo 1; b) i medicinali sperimentali sono resi disponibili solo per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche nello Stato membro in cui sono importati i medicinali sperimentali o, se importati nell'Irlanda del Nord, sono resi disponibili solo per i partecipanti alle sperimentazioni cliniche nell'Irlanda del Nord.".</p>	<p>Comunità europea ha concluso accordi atti a garantire che il produttore applica norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli di cui all'articolo 52, comma 8, lettera b), sono stati eseguiti nel paese di esportazione, fatto salvo quanto disposto dagli accordi di mutuo riconoscimento.</p> <p>Articolo 56 <i>Casi particolari di medicinali provenienti da altri Stati membri</i></p> <p>1. Quando i medicinali provenienti da altro Stato membro sono prodotti da Paesi terzi, ciascun lotto di medicinale deve essere accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione dello Stato comunitario di provenienza.</p> <p>2. L'obbligo di cui al comma 1 si applica anche nelle ipotesi in cui il medicinale è stato prodotto in uno Stato membro della Comunità europea, ma poi esportato e reimportato nello stesso o in altro Stato membro.</p> <p>Articolo 13 Decreto legislativo n. 211 del 2003 Fabbricazione e importazione di medicinali In fase di sperimentazione</p> <p>1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonché la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute. Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.</p> <p>2. Il titolare dell'autorizzazione di cui al comma 2 deve disporre in maniera permanente e continua di un direttore</p>	
---	---	--

MODELLO

(da compilare a cura dell'Amministrazione con competenza prevalente)

	<p>tecnico, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel comma 3, che posseda i requisiti di cui all'articolo 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.</p> <p>3. Il direttore tecnico di cui al comma 2, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, vigila affinché:</p> <p>a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in Italia, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria, in conformità al fascicolo di specifica del prodotto e secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;</p> <p>b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un Paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla normativa comunitaria, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;</p> <p>c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di confronto proveniente da Paesi terzi e dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, comma 2.</p> <p>4. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle norme di buona fabbricazione europee (GMP). Nei casi di importazione da uno Stato dell'Unione europea, i medicinali</p>	
--	---	--

MODELLO

(da compilare a cura dell'Amministrazione con competenza prevalente)

	<p>sottoposti a sperimentazione non devono essere ulteriormente controllati quando gli stessi sono corredati dai certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata ai sensi della direttiva 75/319, nel rispetto delle disposizioni di cui alle lettere a), b) o c). In tutti i casi, il direttore tecnico deve attestare in un registro che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro deve essere aggiornato contestualmente alla effettuazione delle operazioni, e deve restare a disposizione del personale ispettivo che svolge gli accertamenti di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per un periodo di 5 anni.</p> <p>5. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti i documenti inerenti l'autorizzazione della sperimentazione da allegare alla documentazione per l'importazione del farmaco in sperimentazione.</p>	
--	---	--