



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

volume 2

Azioni europee per la farmaceutica

Stefano Vella

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

volume 2

Azioni europee per la farmaceutica

MARZO 2023

Stefano Vella

Docente di Metodologia della Ricerca Clinica, Università di Tor Vergata

Docente di Salute Globale, Università Cattolica, Roma

Docente di Health Policies in Europe, LUISS, ROMA

Un sentito ringraziamento va a Riccardo Palmisano e Fabrizio Greco, rispettivamente Past President e attuale Presidente di Federchimica Assobiotech, per la possibilità di sistematizzare in tre volumi anni di ricerche sull'innovazione biofarmaceutica, arrivando fino agli ultimi ritrovati e scoperte.

Fondamentale la spinta propulsiva data al progetto da Alfonso Gentile, Coordinatore del Gruppo di lavoro Sperimentazione clinica interno all'associazione al momento della nascita dell'iniziativa e promotore scientifico di un'operazione scientifica e insieme culturale.

L'autore ringrazia, inoltre, Maria Grazia Proscia per il coordinamento del progetto; Marcello Turconi per la revisione e la traduzione dei testi; Elisa Barlocco per l'impaginazione grafica, Daniele Leonardi per il coordinamento lavori e creative-farm per la direzione creativa.

Federchimica Assobiotech ringrazia per il supporto non condizionato alla realizzazione di questa opera in tre volumi:



INDICE

2.1 La nuova strategia farmaceutica europea	4
2.2 Resistenza Antimicrobica (AMR)	10
2.3 Il regolamento europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche	24
2.4 La riforma dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)	34
2.5 Le azioni di contrasto a COVID-19 per vaccini e farmaci	42
2.6. Il Cluster Health di Horizon Europe	46
2.7 Le Partnership Europee	52
2.8 Europe beating Cancer Plan e la Cancer Mission	56
2.9 Innovative Medicine Initiative (IMI) e Innovative Health Initiative (IHI)	64
2.10 L'authority europea per una risposta coordinata alle crisi sanitarie (HERA)	68

2.1. La nuova strategia farmaceutica europea

La Nuova Strategia Farmaceutica Europea, adottata il 25 novembre 2020, è un documento sviluppato dalla Commissione Europea e dal Parlamento Europeo, anche attraverso consultazioni pubbliche e private, inclusa l'industria e l'accademia, che mira alla creazione di un quadro normativo adatto al futuro della farmaceutica europea, centrato sui bisogni dei pazienti ma anche dell'industria europea.

Essa si basa su quattro pilastri fondamentali che prevedono azioni legislative e azioni non legislative:

- **garantire ai pazienti l'accesso ai medicinali e rispondere alle esigenze mediche non soddisfatte (per esempio per quanto riguarda la resistenza antimicrobica, i tumori e le malattie rare);**
- **favorire la competitività, la capacità di innovazione e la sostenibilità del comparto farmaceutico dell'UE e la produzione di medicinali di alta qualità, sicuri, efficaci e più ecologici;**
- **migliorare i meccanismi di preparazione e risposta alle crisi sanitarie e affrontare le carenze di medicinali.**

Sebbene si stia vivendo un periodo di straordinarie innovazioni in campo farmaceutico (ampiamente trattate nel volume 1 di questa trilogia), molti cittadini/pazienti europei ancora non ne traggono beneficio a causa dell'indisponibilità o dell'accesso non equo ai medicinali, soprattutto a quelli innovativi. Questo argomento verrà trattato nel volume 3, nel presente volume invece verrà discusso cosa sta succedendo a livello europeo.

La pandemia di COVID-19 ha chiarito che è necessario un nuovo approccio globale per assicurare la crescita di un settore farmaceutico solido, equo, competitivo ed ecologico, che risponda alle esigenze dei pazienti e attinga al potenziale della trasformazione digitale della sanità e dell'assistenza sulla spinta dei progressi tecnologici in ambiti quali quello dell'intelligenza artificiale.

La Strategia Farmaceutica per l'Europa è un documento che mira a garantire qualità e sicurezza dei medicinali, rafforzando nel contempo la competitività del settore farmaceutico europeo a livello globale, mettendo al centro il paziente.

La strategia è anche complementare al **Green Deal** europeo e, nello specifico, all'obiettivo "inquinamento zero" per un ambiente privo di sostanze tossiche, in particolare nella misura in cui affronta la questione dell'impatto delle sostanze farmaceutiche sull'ambiente. E sicuramente è integrata nel grande programma **EU4Health** (https://health.ec.europa.eu/funding/eu4health-programme-2021-2027-vision-healthier-european-union_en) dedicato al rafforzamento dei sistemi sanitari dei Paesi Europei e, ovviamente, per quanto riguarda la ricerca, complementare al Programma **Horizon Europe (2021-2027)** che, nel Cluster Health, comprende anche la **Mission Cancer**. Per non parlare del grande progetto **Europe Beating Cancer Plan** e del programma pubblico-privato europeo **Innovative Medicines Initiative**, che progressivamente confluirà in una nuova iniziativa: la **Innovative Health Initiative**. Di queste azioni si parlerà più diffusamente nei capitoli successivi.

In effetti, nonostante i grandissimi passi avanti fatti dalla biologia e dalla medicina, continuano a mancare trattamenti per patologie importanti, ad esempio quelli per le malattie neurodegenerative e i tumori pediatrici. Altre carenze riguardano il mancato sviluppo di nuovi antimicrobici, di trattamenti o vaccini per minacce sanitarie emergenti, di soluzioni terapeutiche per gruppi specifici di popolazione, come le donne in gravidanza e in allattamento, e gli anziani.

Le priorità di ricerca dovrebbero essere allineate con le esigenze dei pazienti e dei sistemi sanitari. Una maggiore cooperazione tra le varie autorità pubbliche responsabili dell'autorizzazione, in materia di consulenza scientifica e una convergenza su concetti chiave come le "esigenze mediche non soddisfatte", faciliteranno i nuovi disegni delle sperimentazioni cliniche (già trattati nel volume 1), la produzione di evidenze e la valutazione di farmaci e processi organizzativi, garantendo che l'innovazione risponda alle esigenze dei pazienti e dei sistemi sanitari nazionali. Sotto questo punto di vista è importante che la Commissione Europea abbia disegnato meccanismi, anche economici, per incentivare la ricerca in queste aree, anche attraverso meccanismi di *pre-procurement*.

L'innovazione in ambito farmacologico richiederà necessariamente l'implementazione di un nuovo modello economico per affrontare, in termini di costi, la sostenibilità dell'offerta terapeutica, senza dimenticare il grande settore della lotta alla resistenza antimicrobica, le malattie rare e dei farmaci orfani.

Un problema sicuramente importante che il documento della Commissione affronta è il mancato aggiornamento del sistema normativo attuale rispetto ai traguardi raggiunti dalla ricerca scientifica. Le normative vigenti andrebbero infatti messe al passo con i tempi, soprattutto per i farmaci veramente innovativi e per le terapie avanzate come, ad esempio terapie geniche e cellulari, che necessitano di un sistema normativo specifico. L'efficienza normativa è un prerequisito fondamentale per un sistema farmaceutico moderno, e l'UE aggiorna costantemente il suo quadro di riferimento per garantire a questo settore un approccio globale, che copra l'intero ciclo di vita dei medicinali. Tale quadro si fonda su un sistema duale in cui la Commissione autorizza medicinali innovativi per tutta l'UE, sulla base di un parere positivo dell'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency, EMA) e le autorità regolatorie nazionali autorizzano l'accesso al mercato e la rimborsabilità nei singoli Paesi.

Con la Nuova Strategia, l'idea è quella di standardizzare le regole a livello europeo, con un ingresso sul mercato **simultaneo** in tutti i Paesi dell'Unione, semplificando così le procedure e consentendo al tempo stesso la riduzione dei costi. È uno degli obiettivi del regolamento per una Health Technology Assessment (HTA) europea, che entrerà in vigore nel 2025. Questo regolamento verrà trattato più estesamente nel terzo volume.

Per garantire il successo di questa strategia è necessario un approccio globale e integrato che affronti le sfide e abbatta la compartimentazione, affinché le varie autorità pubbliche responsabili dell'autorizzazione, della valutazione delle tecnologie sanitarie, delle prestazioni di assistenza sanitaria, dell'assicurazione sanitaria e del finanziamento, collaborino tra loro, lungo l'intero ciclo di vita dei medicinali e delle tecnologie mediche, per identificare i giusti approcci strategici.

È necessario un nuovo approccio dell'UE per assicurare la presenza di un settore solido, equo, competitivo ed ecologico che risponda alle esigenze dei pazienti e attinga al potenziale della trasformazione digitale della sanità e dell'assistenza, sulla spinta dei progressi tecnologici in ambiti quali l'intelligenza artificiale e la modellizzazione computazionale. Abbiamo bisogno di catene di approvvigionamento internazionali ben funzionanti e di un mercato unico per i farmaci efficace, grazie a un approccio che interessi l'intero ciclo di vita dei prodotti farmaceutici, dalla produzione alla distribuzione, al consumo e allo smaltimento.

La nuova strategia farmaceutica riconosce che l'UE parte da basi solide: l'Europa dispone di un sistema farmaceutico completo, dallo sviluppo e autorizzazione dei medicinali fino alla sorveglianza successiva all'autorizzazione. La Commissione, l'EMA e le autorità di regolamentazione dei medicinali negli Stati membri e nello spazio economico europeo collaborano nell'ambito della rete europea di regolamentazione dei medicinali per garantire che i pazienti abbiano accesso a medicinali di elevata qualità, efficaci e sicuri. La nuova strategia definisce però una visione pluriennale: rappresenta l'inizio di un processo che garantirà che la politica farmaceutica dell'UE raggiunga i suoi obiettivi e serva la salute pubblica in modo sostenibile dal punto di vista economico, ambientale e sociale, in un ambiente in continua evoluzione che trasforma tanto la scienza quanto i mercati. La sua attuazione richiede un impegno a lungo termine e la mobilitazione di risorse. Il suo successo dipenderà dall'impegno e dal contributo di tutti gli attori della catena del valore farmaceutica nello sviluppare un senso di titolarità comune. Un importante snodo di questa strategia sarà l'integrazione degli attuali sistemi sanitari grazie alla trasformazione digitale, anche in funzione del futuro European Health Data Space, che interesserà la scoperta, lo sviluppo, la fabbricazione, la produzione di evidenze, la valutazione, la fornitura e l'uso di medicinali, nonché l'avvento della medicina personalizzata, ovvero di un pacchetto integrato di soluzioni sanitarie che comprenda medicinali e dispositivi medici personalizzati in modo da soddisfare le esigenze del singolo paziente.

Fonte: Commissione Europea
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en

AREE PRINCIPALI AFFRONTATE DALLA NUOVA STRATEGIA FARMACEUTICA EUROPEA	
AREA	AZIONI
Aree terapeutiche critiche o con esigenze non soddisfatte	Favorire Ricerca e Innovazione per sviluppare nuovi antibiotici, vaccini e terapie
	Malattie croniche, per patologie con "unmet needs"
	Malattie rare
	Contrasto alla resistenza antimicrobica
	Adeguamento delle sperimentazioni cliniche alle esigenze dei pazienti e dei sistemi sanitari (Regolamento Europeo 536/2014)
Accesso ai Farmaci	Valutazione europea congiunta delle tecnologie sanitarie (Regolamento europeo HTA, in vigore dal 2025)
	Collaborazione a livello UE sulle politiche relative a prezzi e rimborsi
	Regolare e promuovere l'introduzione di farmaci generici e biosimilari
Digitalizzazione e Nuove Tecnologie	Introduzione della trasformazione digitale nello sviluppo di nuovi medicinali e nell'evoluzione delle cure per i pazienti
	Riduzione dell'impatto ambientale dei medicinali
Preparazione e risposta alle crisi sanitarie	Creazione di una autorità UE per la risposta a emergenze sanitarie (HERA)

Per ogni sezione della Nuova Strategia Farmaceutica, la Commissione ha disegnato "iniziative faro", alcune delle quali vengono riportate di seguito.

INIZIATIVE FARO RELATIVE ALLA RESISTENZA ANTIMICROBICA

- » Adottare approcci pilota innovativi in merito alle attività di ricerca e sviluppo dell'UE e agli appalti pubblici per gli antimicrobici e le relative alternative, con lo scopo di fornire incentivi pull per i nuovi antimicrobici.
- » Promuovere gli investimenti e coordinare la ricerca, lo sviluppo, la fabbricazione, la diffusione e l'uso di nuovi antibiotici nell'ambito della nuova autorità dell'UE per la risposta alle emergenze sanitarie, prima di avviare le operazioni preparatorie dell'autorità relative all'azione sulla resistenza antimicrobica.
- » Valutare, nel riesame della legislazione farmaceutica, l'introduzione di misure volte a limitare e ottimizzare l'uso dei medicinali antimicrobici.

Altre azioni

- » Proporre misure non legislative e ottimizzare l'uso degli strumenti normativi esistenti - comprese l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto e l'elaborazione di orientamenti basati su evidenze relativi agli strumenti diagnostici esistenti e nuovi - per combattere la resistenza antimicrobica; promuovere l'uso prudente di antibiotici come pure la comunicazione rivolta agli operatori sanitari e ai pazienti.

INIZIATIVE FARO SULLE ESIGENZE NON SODDISFATTE

- » Proporre una revisione della legislazione sui medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare al fine di migliorare il panorama terapeutico e rispondere alle esigenze non soddisfatte (ad esempio nel caso dei tumori pediatrici) mediante incentivi più mirati.
- » Facilitare la collaborazione sulle esigenze non soddisfatte e sulla produzione di evidenze nelle riunioni congiunte dei comitati/delle reti di enti regolatori esistenti, degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie e dei soggetti pagatori, coinvolgendo gli attori chiave nello sviluppo, nell'autorizzazione e nell'accesso ai medicinali, per favorire un approccio basato sul ciclo di vita, e per garantire una migliore accessibilità, anche economica. Lavorare con il Parlamento e il Consiglio Europeo, per l'adozione del regolamento relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie.

Altre azioni

- » Integrare il regime per i medicinali prioritari (PRIME) dell'EMA nel quadro normativo per fornire un maggiore sostegno in modo da accelerare lo sviluppo e l'autorizzazione dei prodotti negli ambiti in cui si registrano esigenze non soddisfatte.
- » Consentire consulenze scientifiche parallele sul disegno degli studi clinici per i medicinali da parte degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie e dell'EMA, come previsto dalla proposta di regolamento HTA.

INIZIATIVE FARO IN MATERIA DI INNOVAZIONE

- » Proporre una revisione della legislazione farmaceutica per adattarla ai prodotti di punta, agli sviluppi scientifici (ad esempio la genomica o la medicina personalizzata) e alla trasformazione tecnologica (ad esempio l'analisi dei dati e gli strumenti digitali) e fornire incentivi su misura per l'innovazione.
- » Rafforzare il dialogo tra le autorità di regolamentazione e le altre autorità competenti nel settore dei medicinali e dei dispositivi medici, al fine di intensificare la cooperazione sulla produzione di evidenze nei rispettivi settori.
- » Sostenere progetti collaborativi che riuniscano i portatori di interessi per incentivare l'uso del calcolo ad alte prestazioni e dell'intelligenza artificiale in combinazione con i dati sanitari dell'UE per l'innovazione farmaceutica.
- » Istituire un accesso federato sicuro a 10 milioni di genomi a livello transfrontaliero per la ricerca, l'innovazione e le applicazioni cliniche, compresa la medicina personalizzata.

Altre azioni

- » Dare piena attuazione al quadro normativo per le sperimentazioni cliniche che sostiene disegni di sperimentazione innovativi e uno sviluppo di medicinali più orientato al paziente ("...dando piena attuazione dal regolamento 536/2014 sulla sperimentazione clinica che istituirà un sistema armonizzato, altamente coordinato, solido e agile per la valutazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche nell'UE, migliorando la trasparenza delle informazioni, indipendentemente dall'esito delle sperimentazioni").
- » Avviare un progetto pilota, con il coinvolgimento dell'industria e del mondo accademico, per testare un quadro di riferimento per il riposizionamento di medicinali non protetti da brevetto e ispirare eventuali azioni normative.
- » Varare una piattaforma per il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini, sostenuta da una rete di sperimentazioni cliniche a livello dell'UE.
- » Rafforzare il sostegno e la formazione del mondo accademico e delle organizzazioni senza scopo di lucro in materia di scienza a fini normativi, affinché la ricerca possa meglio tradursi in sviluppo di prodotti.
- » Avviare un'iniziativa per progetti pilota di regolamentazione in un ambiente di sperimentazione fornito dall'EMA e dalla Commissione, per testare l'adattabilità del quadro farmaceutico allo sviluppo di nuovi prodotti di punta.

INIZIATIVA FARO SUI MECCANISMI EUROPEI DI RISPOSTA ALLE CRISI SANITARIE

- » Autorità dell'UE per la risposta alle emergenze sanitarie (HERA)

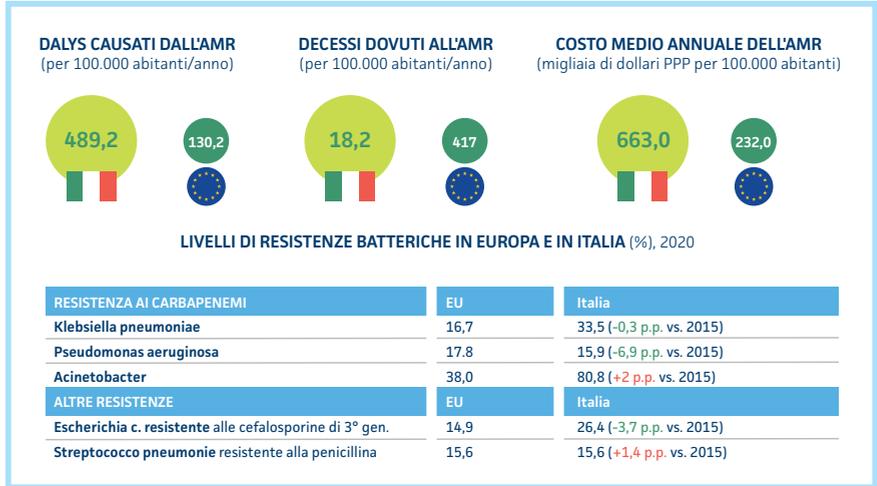
Nei paragrafi successivi verranno discussi in maggiore dettaglio alcuni elementi, relativi all'azione europea sulla salute.

A questo proposito, va segnalato che quasi tutti i programmi e le azioni europee rappresentano una straordinaria occasione di finanziamento e di crescita per tutti i Centri di Ricerca italiani, pubblici e privati, e in particolare per l'industria farmaceutica, che la Commissione vuole forte e competitiva.

2.2. Resistenza Antimicrobica (AMR)

Fonte:
 (Murray C, aet
 al. Global burden
 of bacterial
 antimicrobial
 resistance in 2019:
 a systematic analysis
 - Open Access
 Published:
 January 19, 2022
 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

La resistenza antimicrobica (*antimicrobial resistance, AMR*) è una delle principali cause di morte a livello globale. Stime recenti rivelano che nel 2019 circa 1,2 milioni di decessi erano direttamente dovuti a infezioni batteriche resistenti, e addirittura 4,9 milioni di morti vi erano associate.



Fonte:
 Ambrosetti, 2022

Fig. 2.2.1: l'impatto della resistenza antimicrobica in Italia, confrontata con l'Europa e il resto del mondo

Fonte:
www.myrolemmatters.com



Fig. 2.2.2: scala temporale che riporta gli eventi registrati di resistenza agli antibiotici

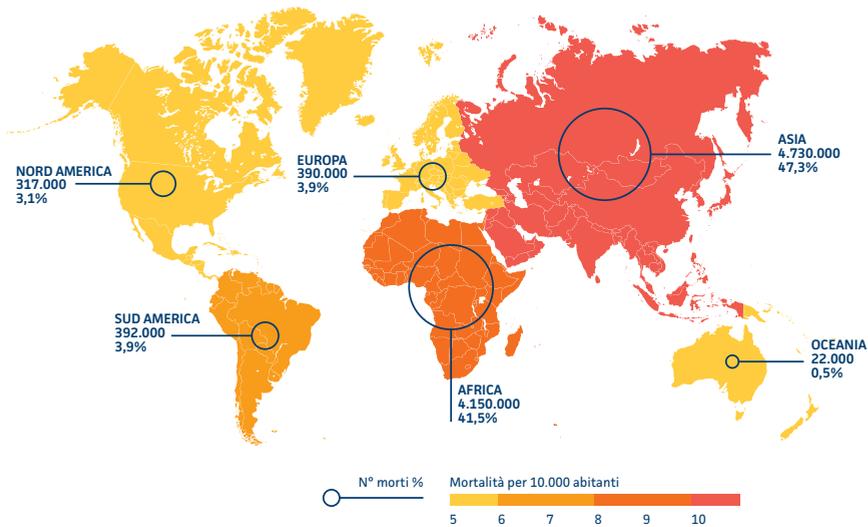


Fig. 2.2.2: scala temporale che riporta gli eventi registrati di resistenza agli antibiotici

Dal 2017 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) analizza annualmente la pipeline di sviluppo dei farmaci antibatterici. L'analisi riguarda le piccole molecole tradizionali ad azione diretta e gli agenti antibatterici non tradizionali, in sviluppo clinico e preclinico in tutto il mondo. L'obiettivo è valutare in che misura l'attuale pipeline affronta i patogeni batterici prioritari dell'OMS, come *Mycobacterium tuberculosis* e *Clostridium difficile*, per comprendere lo stato della pipeline e indirizzare la R&S verso i bisogni insoddisfatti della salute pubblica. La pipeline review dell'OMS è l'unica analisi globale che copre regolarmente gli agenti antibatterici in fase di sviluppo da parte delle grandi aziende farmaceutiche e delle piccole-medie imprese. I risultati di questa analisi sono presentati in una pubblicazione annuale dell'OMS, e i dati sono resi pubblici anche attraverso l'Osservatorio R&S dell'OMS e il Global AMR R&D Hub. Nel complesso, queste informazioni consentono di effettuare analisi secondarie come la stima della fonte e del numero di investimenti nelle diverse fasi di sviluppo, come mostrato nel cruscotto del Global AMR R&D Hub.

Qui sotto l'elenco di patogeni prioritari pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). I patogeni resistenti agli antibiotici appartengono a 12 famiglie di batteri che rappresentano la maggiore minaccia per la salute umana. L'elenco è stato suddiviso in tre priorità chiave in base all'urgenza e alla necessità di nuovi antibiotici.

Fonte:

1- Prioritization of pathogens to guide discovery, research, and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>

2- CDC AR Threats (2019): <https://www.cdc.gov/drugresistanc>

Organismo	CDC 2019	OMS 2017
Acinetobacter baumannii (G-) [CRAB]	Urgente	Critico
Enterobacteriaceae [famiglia] (G-) [CRE]	Urgente	Critico
Neisseria gonorrhoeae (G-) [CR, FR]	Urgente	Alto
Clostridioides difficile (C. Diff) (G+)	Urgente	Non elencato
Enterobacteriaceae [famiglia] (G-) [ESBLE]	Grave	Critico
Pseudomonas aeruginosa (G-) [VRE]	Grave	Critico
Enterococcus faecium (G+) [VRE]	Grave	Alto
Staphylococcus aureus (G+) [MRSA, VRSA]	Grave	Alto
Campylobacter spp.(G-9) [FR]	Grave	Alto
Salmonellae Typhi (G-) [FR]	Grave	Alto
Streptococcus pneumoniae (G+)	Grave	Medio
Shigella spp. (G-) [FR]	Grave	Medio
Mycobacterium Tuberculosis (TB) (G-/ +)	Grave	Non elencato
Streptococcus pyogenes (Gruppo A) (G+) [ER]	Riguardo a	Non elencato
Streptococco agalactiae (gruppo B) (G+) [CR]	Riguardo a	Non elencato
Helicobacter pylori (G-) [CIR]	Non elencato	Alto
Haemophilus influenzae (G-) [AR]	Non elencato	Medio

Tab 2.2.1: elenchi di minacce patogene di CDC e OMS

Secondo l'OMS, il gruppo più critico di tutti comprende i batteri multifarmaco-resistenti, che rappresentano una minaccia particolare negli ospedali, nelle case di cura e per i pazienti che richiedono interventi invasivi come ventilatori e cateteri. Purtroppo, quasi il 50% dei trattamenti antibiotici a livello globale viene iniziato con un farmaco inappropriato, senza una diagnosi microbiologica corretta. Gli antibiotici possono inoltre essere introdotti nell'ambiente in svariati modi che contribuiscono ulteriormente all'avanzamento della resistenza antimicrobica, ad esempio somministrandoli ad animali sani (per stimolarne la crescita e prevenire le malattie) o scaricandoli nelle forniture idriche dai siti di produzione.

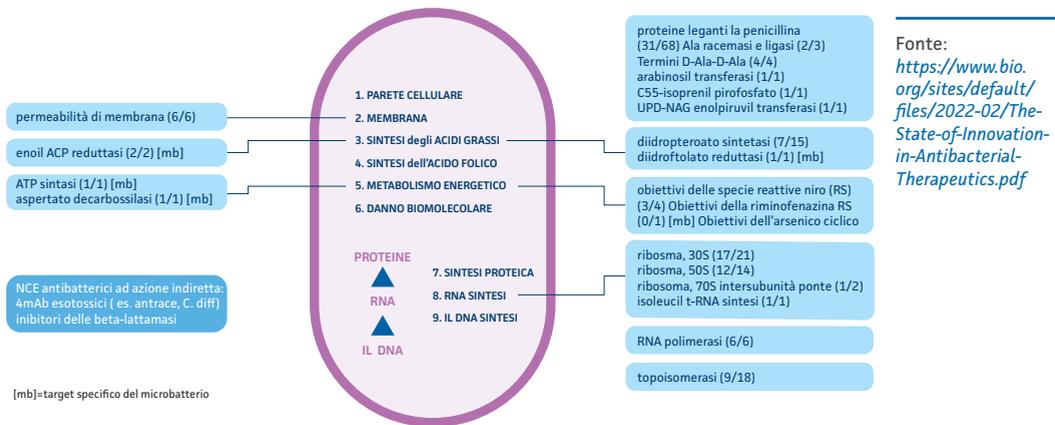
L'AMR è una minaccia globale. Le cause sono molteplici, ma il risultato è lo stesso: i batteri acquisiscono forze che superano i trattamenti antibiotici, rendendoli inefficaci o inutili. Uno studio del 2019 attribuisce 141.000 decessi nei Paesi ad alto reddito direttamente alla resistenza antimicrobica. Altri studi prevedono che il numero cumulativo di morti per AMR a livello globale raggiungerà i 10 milioni entro il 2050, a meno che non si intervenga per fermarla. Considerando che un numero crescente di infezioni comuni sta diventando più difficile da trattare e l'ampia gamma di interventi medici e chirurgici che ogni giorno sono resi possibili dagli antimicrobici, l'impatto della perdita di un trattamento efficace è devastante per il settore sanitario e per l'umanità. Il costo della resistenza antimicrobica per i sistemi sanitari e le economie nazionali è significativo: si stima infatti che la sola AMR potrebbe portare, entro il 2050, a una perdita economica globale fino al 3,8% del PIL annuale.

Di seguito, lo stato dell'arte dell'innovazione farmaceutica nel settore degli antibiotici: *M.S. Butler, V. Gigante, H. Sati, S. Paulin, L. Al-Sulaiman, J.H. Rex, P. Fernandes, C.A. Arias, M. Paul, G.E. Thwaites, L. Czaplewski. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2022).*

Fonte:
<https://doi.org/10.1128/AAC.01991-21>

FARMACI ANTIBATTERICI APPROVATI

Sebbene ci siano state 164 nuove entità chimiche (NCE) antibatteriche ad azione diretta approvate dalla Food And Drug Administration (FDA) statunitense fin dai primi anni del 1900, negli ultimi 35 anni è stata approvata solo una nuova NCE a bersaglio molecolare, il che dimostra la necessità di ampliare il motore di scoperta degli antibatterici. Sono stati approvati 11 NCE ad azione indiretta, tra cui sette farmaci che agiscono per estendere l'attività di farmaci esistenti e quattro anticorpi monoclonali specifici per le esotossine.



Fonte:
<https://www.bio.org/sites/default/files/2022-02/The-State-of-Innovation-in-Antibacterial-Therapeutics.pdf>

Fig. 2.2.4 Meccanismo d'azione degli antibatterici approvati dall'FDA

PIPELINE

L'ampiezza e la novità della pipeline di farmaci antibatterici in fase clinica sono insufficienti per far fronte alla minaccia di infezioni diffuse da ceppi resistenti ai farmaci. La pipeline clinica contiene 54 nuove entità chimiche o biochimiche ad azione diretta e 10 entità microbiche. Tuttavia, tra i candidati non microbici, il 61% ha come obiettivo farmaci già commercializzati. Più del 38% dei programmi candidati sono indicati per il C. difficile e la tubercolosi, lasciando solo 44 farmaci per altri batteri patogeni. Tuttavia, solo 10 di questi 44 candidati hanno un nuovo bersaglio.

Nella pipeline clinica sono stati inseriti 14 NCE ad azione indiretta, tra cui nove che agiscono per estendere l'attività di farmaci esistenti e cinque anticorpi monoclonali specifici per le esotossine, oltre al nuovissimo settore della terapia fagica.

Fonte:
Nature Reviews /
Microbiology /
Vol 18, May 2020

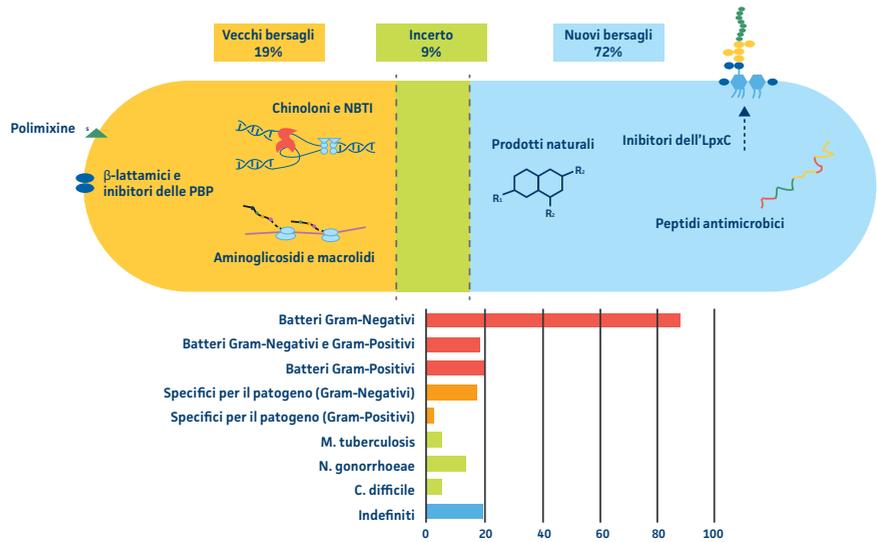
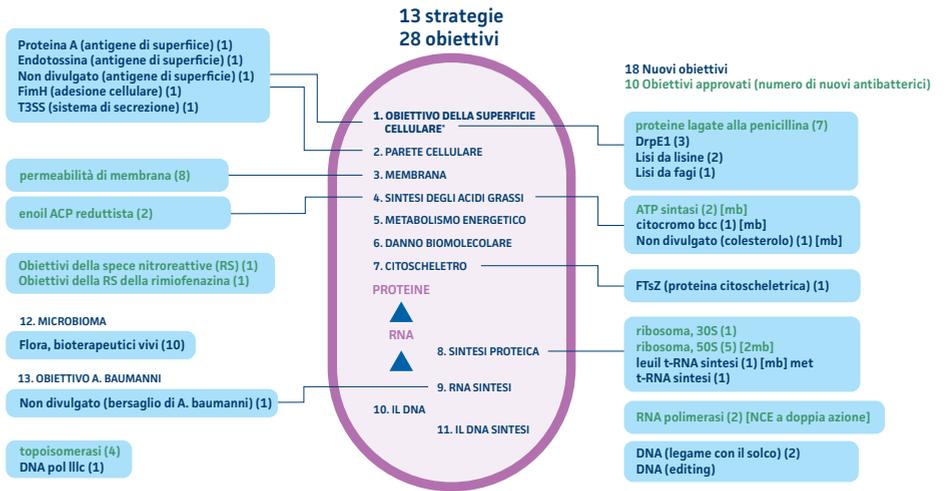


Fig. 2.2.5 Approcci e spettro d'azione delle piccole molecole ad azione diretta

Fonte:
<https://www.bio.org/sites/default/files/2022-02/The-State-of-Innovation-in-Antibacterial-Therapeutics.pdf>



*Include bersagli di adesione/internazionalizzazione e mAb di superficie.

Fig. 2.2.6 strategie e obiettivi della pipeline clinica antibatterica.

MODALITÀ/ EROGAZIONE PER LE NCE		
TIPO NCE	TOT	%
Piccole molecole sistemiche	45	70%
Piccole molecole per uso topico	2	3%
Proteine iniettabili	5	8%
Fagi iniettabili	2	3%
Bioterapeutici orali/intestinali vivi	10	16%
Totale	64	100%

Fonte:
<https://www.bio.org/sites/default/files/2022-02/The-State-of-Innovation-in-Antibacterial-Therapeutics.pdf>

PIPELINE PER MODALITÀ			
TIPO NCE	OBIETTIVO	TOT	%
Piccole molecole	Approvato	33	52%
Biologico (batterico)	Approvato	0	0%
Biologico (proteina)	Approvato	0	0%
Biologico /fgo)	Approvato	0	0%
Piccole molecole	Romanzo	14	22%
Biologico (batterico)	Romanzo	10	16%
Biologico (proteina)	Romanzo	5	8%
Biologico (fago)	Romanzo	64	3%
Totale			100%

PIPELINE PER CONSEGNA			
TIPO NCE	OBIETTIVO	TOT	%
Sistemico	Approvato	31	48%
GI	Approvato	0	0%
Attuale	Approvato	2	3%
Sistemico	Romanzo	21	33%
GI	Romanzo	10	16%
Attuale	Romanzo	0	0%
Totale		64	100%

Tab 2.2.2: pipeline di farmaci antibatterici in fase clinica, suddivisi per modalità e sistema di somministrazione.

Contributo delle aziende emergenti all'innovazione

Le piccole aziende hanno scoperto l'81% dei farmaci antibatterici testati in clinica. Le grandi aziende biofarmaceutiche hanno scoperto il 12% e le piccole organizzazioni non profit il restante 7%.

Tassi di successo degli studi clinici

Il tasso di successo per una NCE antibatterica calcolato dalla Fase I all'approvazione della FDA nel periodo 2011-2020 è stato del 16,3%. Si tratta di una percentuale più che doppia rispetto al tasso di successo complessivo del settore, pari al 7,9%. Per i nuovi farmaci a bersaglio, il tasso di successo è stato del 13%, con solo tre programmi di farmaci a bersaglio che sono passati alla Fase III durante questo periodo.

Investimenti delle aziende emergenti

Nell'ultimo decennio, i finanziamenti di venture capital per le biofarmacie statunitensi focalizzate sugli antibatterici sono stati pari a 1,6 miliardi di dollari, rispetto ai 26,5 miliardi di dollari dell'oncologia. Le offerte pubbliche iniziali (IPO) di 12 biotech che lavorano sui farmaci antibatterici hanno raccolto solo 0,7 miliardi di dollari in questo periodo, rispetto alle 109 aziende oncologiche statunitensi che hanno raccolto 12 miliardi di dollari. Ciò equivale a un finanziamento quasi 17 volte inferiore per le aziende antibatteriche rispetto a quelle oncologiche in questo periodo.

Avvio di studi clinici

L'avvio di studi clinici su Nuove Entità Cliniche (NCE) antibatteriche è diminuito del 33% nel quinquennio 2016-2020, se confrontato con il periodo 2011-2015 (da 55 a 27 avvii).

Perché è così difficile introdurre con successo nuovi antibiotici? Il problema principale è l'insufficienza del modello di rimborso di questi medicinali, attualmente basato sui volumi. L'attuale domanda di antibiotici innovativi per la resistenza nei Paesi più ricchi è infatti limitata a un piccolo numero di pazienti. Una buona gestione da parte dei medici e degli altri operatori sanitari, che dovrebbero prescrivere l'antibiotico giusto (con il supporto della diagnostica) solo quando è necessario e appropriato, fa sì che si utilizzino gli antibiotici innovativi solo come ultima risorsa. Questo di per sé potrebbe non essere un problema, ma se combinato con i prezzi bassi si traduce in rendimenti insostenibili. Di conseguenza, viene a mancare il contributo di reddito tradizionalmente significativo per coprire i costi di R&S. L'effetto a livello globale è che le aziende farmaceutiche non riescono a giustificare gli alti costi e i rischi dello sviluppo e della commercializzazione di nuovi antibiotici. Rispetto ad altre aree terapeutiche, gli antibiotici hanno costi di R&S (anche se tassi di fallimento simili, circa 15 candidati preclinici per ogni prodotto lanciato), ma solo una frazione delle prospettive di guadagno. Purtroppo le grandi aziende abbandonano quindi il mercato per perseguire opzioni più vantaggiose in altre aree terapeutiche, mentre le aziende più piccole non riescono a sostenere i costi di R&S e commercializzazione e molte start-up finiscono in bancarotta.

Fonte:
Boston Consulting
group, 2022

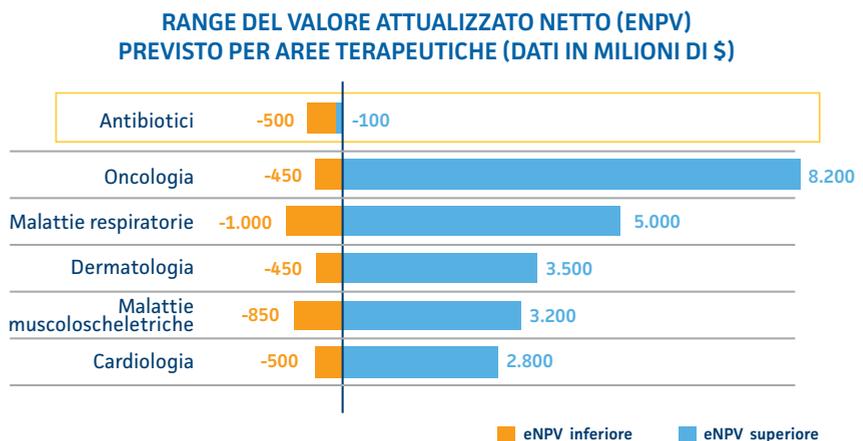


Fig. 2.2.7 eNPV (expected Net Present Value) per i farmaci di diversi gruppi di patologie

Lo sviluppo di nuovi antimicrobici o di terapie alternative richiede investimenti significativi e a lungo termine. Nel modello commerciale classico, le aziende farmaceutiche recuperano gli investimenti in ricerca e sviluppo vendendo grandi volumi di medicinali. Poiché l'uso di nuovi antimicrobici deve essere limitato per ridurre al minimo il rischio di sviluppo della resistenza, l'attuale modello commerciale determina un fallimento del mercato degli antimicrobici e va contro gli sforzi per conservare gli antimicrobici efficaci. È chiaro che senza un nuovo modello economico l'industria da sola potrebbe non farcela.

Numerosi studi farmaco-economici hanno suggerito che lo sviluppo di nuovi antimicrobici debba essere sostenuto dai cosiddetti **incentivi push e pull**: l'innovazione può essere "spinta" (*push*, sovvenzionando gli investimenti a rischio (ad esempio, con sovvenzioni governative) o "tirata" (*pull*), utilizzando incentivi per premiare il successo nello sviluppo di un nuovo antibiotico, sganciando (delinkage) i prezzi dai volumi di acquisto.

Diverse iniziative globali stanno cercando di stimolare l'innovazione nello sviluppo degli antibiotici: CARB-X e il REPAIR Impact Fund, ad esempio, sostengono lo sviluppo precoce di nuovi antibiotici e altri trattamenti. CARB-X, un fondo di ricerca preclinica no-profit globale da 500 milioni di dollari, ha finanziato un totale di 92 progetti, con 60 progetti attivi nel suo portafoglio, tra cui 19 nuove classi di antibiotici, otto vaccini e 12 prodotti diagnostici. REPAIR Impact è un fondo d'impatto da 165 milioni di dollari dedicato all'avanzamento delle terapie antinfettive di pre-Fase I contro gli agenti patogeni resistenti più urgenti. Il suo comitato di selezione scientifica selezionerà circa 20 progetti su cui investire nell'arco di tre o cinque anni, mirando ad agenti patogeni ad alta priorità e alle terapie che si trovano prima sul mercato.

Infine, va citata l'azione congiunta dell'Organizzazione per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO), l'Organizzazione Mondiale della Sanità animale (OIE) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che insieme hanno lanciato il **Fondo Fiduciario multi-partner per l'AMR** (AMR Multi-Partner Trust Fund: <http://mptf.undp.org/fund/amr00>). Tale fondo ha una durata quinquennale, fino al 2024, e mira a incrementare gli sforzi per sostenere i Paesi nel contrastare la minaccia immediata dell'AMR, senza dubbio la più complessa per la salute globale. Il Fondo d'azione contro la resistenza antimicrobica è una coalizione globale che comprende l'industria farmaceutica, finanziatori filantropici, banche multilaterali di sviluppo e altri partner strategici. Si concentra sulle fasi successive di sviluppo clinico, e prevede di investire oltre 1 miliardo di dollari in piccole aziende biotecnologiche, per dare un forte impulso alla lotta a uno dei più gravi rischi per la salute globale.

Il potenziamento di modelli di *pre-procurement* può essere utilizzato per sviluppare soluzioni che rispondono alle esigenze della società farmaceutiche, ma non sono direttamente collegati all'acquisto del prodotto finale. L'acquisto può infatti essere effettuato in una fase successiva (separata) attraverso qualsiasi procedura di appalto pubblico, tenendo presente che l'acquisto di un nuovo antimicrobico prima che sia stato completato lo sviluppo e sia stata ottenuta l'approvazione del mercato è estremamente impegnativo e rischioso per gli acquirenti.

Un'opzione che potrebbe consentire di combinare ricerca e procurement potrebbe quindi essere più adatta. Le attuali norme dell'UE in materia di appalti pubblici offrono nuove opzioni per incoraggiare l'innovazione senza ostacolare la concorrenza e la trasparenza. La legislazione europea prevede infatti la possibilità di utilizzare un

Fonte:
Boston Consulting
Group - [https://
www.bcg.com/
publications/2022/
model-for-tackling-
antimicrobial-
resistance](https://www.bcg.com/publications/2022/model-for-tackling-antimicrobial-resistance)

partenariato per l'innovazione che consente di combinare elementi di sviluppo e di acquisto su misura per le esigenze pubbliche, con regole specifiche per garantire parità di trattamento e trasparenza. Lo sviluppo di nuovi antimicrobici potrebbe essere supportato da questa opzione.

Da soli, gli incentivi push sono insufficienti: hanno ottenuto un certo successo nel ridurre i costi di R&S e i rischi di investimento nelle fasi iniziali, abbassando così le barriere all'ingresso, ma non hanno stimolato la profondità e l'ampiezza necessarie dell'innovazione, in particolare nel sostenere la pipeline di farmaci in fase avanzata e nel portare nuovi farmaci sul mercato. Le politiche devono promuovere un ecosistema dell'innovazione vitale e attraente, premiando lo sviluppo di successo.

Ecco qualche esempio di nuovi possibili modelli economici:

- **Estensione del brevetto concessa all'innovatore antimicrobico di successo con applicabilità ai farmaci già approvati.**
- **Approvazione prioritaria e accelerata e revisione FDA /EMA prioritaria.**
- **Accelerazione della valutazione e dell'approvazione di antibiotici o altri prodotti in fase di sviluppo da parte della stessa azienda (tipicamente negoziabili tra aziende).**
- **Sostegno successivo all'ingresso sul mercato.**

Nessuno dei modelli, tuttavia, affronta adeguatamente la questione dell'accesso globale. Sebbene l'innovazione sia un importante prerequisito per l'accesso globale, è infatti importante considerare separatamente l'accesso globale e applicare approcci dedicati.

Ecco alcuni elementi di discussione:

- **Gli studi clinici di fase III dovrebbero essere condotti, in parte, nei Paesi a medio e basso reddito (Low and middle-income countries, LMIC) per affrontare il futuro carico di resistenza previsto e per accelerare le sperimentazioni.**
- **Le partnership con le aziende produttrici di farmaci generici dovrebbero essere soggette alle stesse considerazioni che si applicano agli innovatori (cioè, stewardship e volumi slegati dai ricavi).**
- **Prezzi differenziati.**
- **Partnership globali per accelerare la registrazione. Gli innovatori dovrebbero collaborare con partnership pubblico-private e fondazioni per accelerare i processi di registrazione e accesso al mercato nei Paesi in via di sviluppo.**

Il Piano d'azione europeo contro la resistenza antimicrobica (*The EU Action Plan against Antimicrobial Resistance*: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en) elenca 75 azioni concrete che consentono all'UE di svolgere un ruolo di primo piano nella lotta contro la resistenza antimicrobica e di aggiungere valore alle azioni degli Stati membri. Il suo obiettivo generale è quello di preservare la possibilità di un trattamento efficace delle infezioni nell'essere umano e negli animali (*EU-JAMRAI* - <https://eu-jamrai.eu/>).

L'azione Europea si attuerà soprattutto attraverso la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR)* una piattaforma collaborativa internazionale che coinvolge 29 nazioni e la Commissione europea per ridurre la resistenza antimicrobica (<https://www.jpiamr.eu>)

JPIAMR coordina gli investimenti pubblici nazionali e i fondi per la ricerca transnazionale con l'obiettivo generale di ridurre la resistenza antimicrobica su scala globale. In un'ampia gamma di attività interconnesse con le sei aree prioritarie dell'Agenda strategica di ricerca e innovazione (SRIA) condivisa dal JPIAMR, quest'ultimo cerca e sostiene soluzioni per ridurre la trasmissione di batteri resistenti. Ciò avviene in stretta collaborazione con i 29 Paesi membri e con il sostegno della Commissione europea. JPIAMR è una delle poche piattaforme globali di finanziamento della ricerca collaborativa con un approccio One Health.

JPIAMR coordina annualmente progetti di ricerca finanziati congiuntamente e bandi di rete in collaborazione con i Paesi membri, comprese le agenzie di aiuto allo sviluppo, per sostenere i ricercatori nei Paesi a basso e medio reddito. Le Nazioni Unite, il G7, il G20 e l'UE riconoscono il JPIAMR come un'iniziativa chiave per sostenere e consentire la collaborazione globale e il coordinamento degli investimenti nella ricerca sull'AMR. Gli obiettivi di JPIAMR includono lo sviluppo di strategie e programmi di ricerca globali sulla resistenza antimicrobica attraverso l'allineamento dei programmi di ricerca nazionali e internazionali, definendo e attuando l'Agenda strategica di ricerca congiunta (SRA) del JPIAMR e stabilendo priorità (di ricerca) comuni.

Va infine citata l'iniziativa **AMRIA** (*AMR Industry Alliance: amrindustryalliance.org*). Questa alleanza tra industrie farmaceutiche, industrie produttrici di generici, aziende biotecnologiche e diagnostiche basate sulla ricerca, è stata istituita per guidare e misurare i progressi dell'industria nella lotta alla resistenza antimicrobica. L'AMR Industry Alliance garantirà che i firmatari mantengano collettivamente gli impegni assunti nella Dichiarazione (gennaio 2016) e nella Roadmap (settembre 2016) e misurerà i progressi dell'industria nella lotta alla resistenza antimicrobica. L'Alleanza svilupperà un meccanismo di rendicontazione per tracciare i progressi, identificare le lacune e fissare gli obiettivi per il futuro. Le relazioni sui progressi compiuti aiuteranno anche a valutare quali sono gli ostacoli principali che impediscono le azioni di riduzione della resistenza antimicrobica al di fuori del controllo esclusivo dell'industria e a facilitare la collaborazione tra il settore pubblico e quello privato.



Fig. 2.2.8: Organizzazioni e aziende coinvolte nell'innovazione antibatterica

A. Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

1. Anagrafe Nazionale Vaccini

Completare velocemente l'Anagrafe Nazionale Vaccini e renderla accessibile su tutto il territorio nazionale. Si tratta infatti di uno strumento fondamentale per la pianificazione delle campagne vaccinali per tutte le malattie prevenibili, la gestione della somministrazione delle vaccinazioni e l'approvvigionamento tempestivo di un numero di vaccini adeguato alla domanda di salute della popolazione. Sarà inoltre di supporto nella raccolta di dati ed evidenze sul ruolo positivo delle vaccinazioni nel contrasto all'AMR.

2. Vaccinazioni e percorsi diagnostici terapeutici assistenziali

Inserire tutte le vaccinazioni, anche quelle previste nel calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), all'interno dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) in maniera uniforme a livello nazionale per proteggere le persone affette da una o più patologie dai rischi di contrarre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione.

3. Cultura delle vaccinazioni

Favorire la formazione degli operatori sanitari sul tema e la comunicazione ai cittadini per creare una cultura delle vaccinazioni, anche in una prospettiva di contrasto dell'antimicrobico-resistenza, e favorire il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale previsti nel PNPV.

4. Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza e Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

Evidenziare il ruolo fondamentale della vaccinazione nel contrasto all'antimicrobico-resistenza sia nel nuovo Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) che nel nuovo PNPV, entrambi in corso di stesura da parte del Ministero della Salute.

5. Posizione condivisa delle società scientifiche

Elaborare una posizione ufficiale condivisa delle Società scientifiche sul ruolo di contrasto dell'antibiotico-resistenza svolto dalle vaccinazioni previste nel calendario del PNPV per sostenere, attraverso la multidisciplinarietà, il valore delle vaccinazioni.

B) Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche

1. Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.

2. Criteri per il conferimento dello status di farmaco "innovativo" ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione a supporto della richiesta di innovatività (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche).

3. Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche

Visto che la stewardship antimicrobica darà indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate dai ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.

C) Appropriatezza d'uso degli antibiotici

1. Strutture sanitarie

Utilizzare le risorse previste per la Missione "Salute" del PNRR, per colmare le carenze strutturali, tecnologiche e organizzative che fino a oggi hanno rappresentato delle barriere per la completa attuazione delle azioni contenute nel PNCAR.

2. Formazione degli operatori sanitari

Garantire che i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla stewardship antimicrobica e sul controllo delle infezioni.

3. Team multidisciplinari

Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di stewardship e la loro applicazione.

4. Governo dei nuovi antibiotici

Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica. Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una "finestra di accesso libero e regolamentato" che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario per le prime, decisive ore.

5. Integrazione tra stewardship antibiotica e stewardship diagnostica

Sviluppare programmi di stewardship antibiotica fortemente integrata con la stewardship diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale.

Infine, dobbiamo tener presente che sarà difficile contrastare la resistenza antimicrobica, senza considerare l'approccio cosiddetto one health, cioè l'interconnessione tra salute umana, salute animale e salute ambientale.

Fonte:
Ambrosetti, 2022

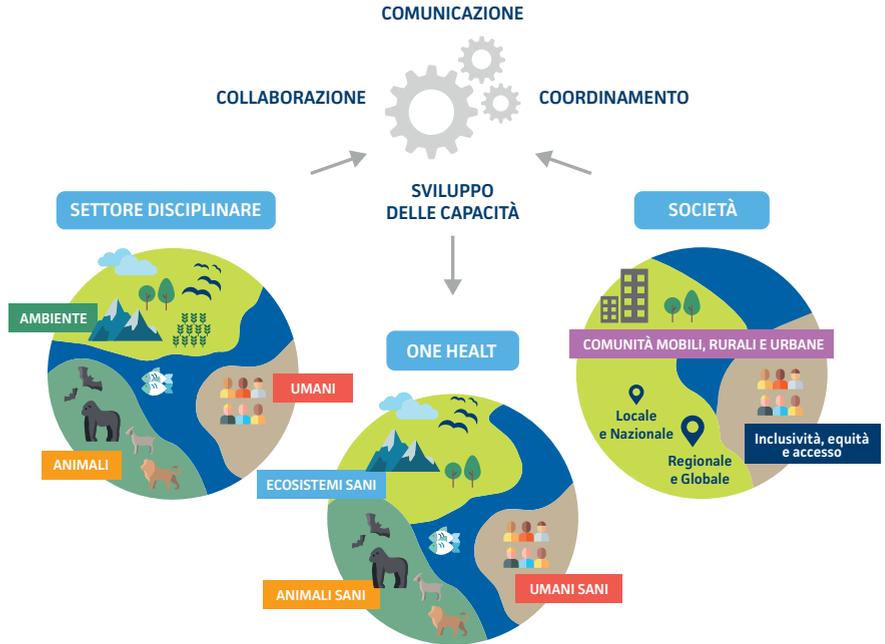


Fig. 2.2.9: l'approccio integrato "One Health"

2.3. Il nuovo regolamento europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche

La qualità della ricerca clinica italiana è apprezzata in tutto il mondo. Tuttavia, è vero che l'Italia è restata talvolta fuori da sperimentazioni internazionali (che hanno in genere arruolamenti "competitivi") per lungaggini sia a livello dei contratti tra sponsor (privati o pubblici) con le strutture cliniche, sia a causa di lunghezze nella valutazione degli aspetti etici, che però si auspica siano superate in un tempo non lontano.

Per elencare i punti di forza e di debolezza della ricerca clinica italiana si può utilizzare questa analisi SWOT, realizzata dal gruppo ALTEMS (Università Cattolica di Roma):



Fonte:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>

Nel maggio del 2014, è stato pubblicato **il Regolamento (EU) n. 536/2014** sulla sperimentazione clinica, entrato in vigore in Europa il 16 giugno 2014 e applicato dal 31 gennaio 2022 (anche se la data definitiva per la sua obbligatorietà, dopo un anno di transizione, è il **31 gennaio 2023**). La scelta di un regolamento piuttosto che una nuova direttiva ha lo scopo di evitare un'ulteriore difformità di azione tra le diverse nazioni; il Regolamento, infatti, a differenza della direttiva, non necessita di successivi passaggi legislativi a livello nazionale ed è direttamente applicato nei singoli Stati membri.

Con questo Regolamento, il Parlamento e il Consiglio Europei hanno risposto alla necessità di una maggiore armonizzazione e razionalizzazione delle disposizioni per la conduzione degli studi clinici nell'UE. Approcci discordanti tra gli Stati membri, infatti, insieme al mancato rispetto delle scadenze legali e alla assenza di meccanismi formali di coordinamento all'interno e tra i diversi Paesi, hanno comportato un aumento del carico di lavoro per l'industria farmaceutica e hanno ridotto l'attrattiva dell'Europa come luogo in cui effettuare ricerca e sviluppo.

Il nuovo processo consentirà di arrivare ad una **singola decisione per ogni sperimentazione clinica** per ogni Stato membro interessato. Le regole prevedono anche il rigoroso rispetto delle scadenze per ottenere l'autorizzazione. Le scadenze richieste sono sfidanti ma volutamente competitive, dal momento che il processo prevede meccanismi che ne rafforzano la conformità.

La piena attuazione del Regolamento sulla sperimentazione clinica istituirà un sistema armonizzato, altamente coordinato, solido e agile per la valutazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche nell'UE. Migliorerà la trasparenza delle informazioni, indipendentemente dall'esito delle sperimentazioni, per consentire il controllo pubblico e affronterà nuovi sviluppi quali le sperimentazioni adattive e complesse e l'uso di tecniche in silico e di approcci virtuali. L'esperienza acquisita attraverso progetti di ricerca e innovazione (R&I) finanziati dall'UE con sperimentazioni adattive dimostra che la ricerca può avviare cambiamenti in grado di ridurre i costi e i tempi di sviluppo. L'obiettivo che il Regolamento persegue è l'**armonizzazione** della disciplina europea in materia di sperimentazioni cliniche, sia al fine di garantire elevati standard di sicurezza per i pazienti, sia per rafforzare la collaborazione degli Stati membri nell'ambito delle sperimentazioni, mediante la condivisione di informazioni e di risultati attraverso un nuovo portale europeo unico. Cioè, riassumendo, garantire la **sicurezza dei partecipanti a sperimentazioni cliniche, semplificare e velocizzare** le procedure per l'ottenimento delle **autorizzazioni**.

Il Regolamento mira altresì ad assicurare la prevalenza dei diritti, della sicurezza, della dignità e del benessere dei pazienti partecipanti su ogni altro interesse, economico e non, degli altri stakeholder, garantendo agli sponsor e agli altri soggetti coinvolti:

- **minore burocrazia negli adempimenti, grazie alla presentazione di un'unica domanda di autorizzazione, indipendentemente dal luogo in cui si svolga la sperimentazione all'interno dell'UE;**
- **minori tempi autorizzativi (60 giorni, anche se in casi eccezionali il tempo può essere lievemente allungato) e adozione del principio del consenso tacito in mancanza di una decisione entro detto termine.**

La modifica della precedente normativa sulle sperimentazioni cliniche di farmaci ad uso umano, contenuta nella direttiva, si è resa quasi necessaria per la deludente performance ottenuta dall'applicazione della direttiva stessa, in base alla quale statisticamente si erano allungati i tempi medi d'attesa per l'avvio delle sperimentazioni, ne erano aumentati i costi di conduzione, con conseguente discesa sensibile del numero delle sperimentazioni avviate nel periodo di applicazione della direttiva medesima.

Il quadro regolatorio identico per ciascun Stato membro dovrebbe garantire la conduzione degli studi clinici in una modalità univoca: grazie ad un'unica valutazione congiunta e a tempistiche definite e certe, una sperimentazione clinica potrà quindi avere inizio nei diversi Paesi europei nello stesso momento.

Di concerto con le autorità di regolamentazione, i gruppi di pazienti e i portatori di interessi europei sosterranno il disegno, la pianificazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche maggiormente orientate al paziente, attraverso documenti di orientamento internazionali armonizzati e tenendo conto dell'esperienza acquisita con le sperimentazioni cliniche per vaccini e trattamenti contro COVID-19. Ciò comprende la partecipazione rappresentativa di gruppi di popolazione, ad esempio gruppi suddivisi per genere e per età, che probabilmente utilizzeranno il medicinale studiato nelle sperimentazioni cliniche, al fine di garantirne un'adeguata sicurezza ed efficacia.

Fonte:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>

Questo Regolamento ha molti aspetti positivi: introduce un promotore unico a livello europeo (anche se prevede anche la possibilità di co-sponsorship), una valutazione unica degli aspetti scientifici dei protocolli, un database unico europeo (come ricordato sopra), un portale dedicato per la gestione di tutte le sperimentazioni in Europa, il **Clinical Trials Information System (CTIS)**, che sarà fondamentale per la trasparenza e per consentire di rafforzare la collaborazione, lo scambio di informazioni e i processi decisionali tra gli Stati membri e all'interno degli stessi, e l'obbligo di trasparenza e di rendere noti gli esiti di ogni sperimentazione. Il CTIS rappresenterà il punto di accesso unico per gli sponsor e le autorità di regolamentazione statali, gestito dall'EMA, dedicato esclusivamente alla gestione delle sperimentazioni. Grazie al portale **CTIS**, gli sponsor potranno richiedere contemporaneamente, con la stessa documentazione, autorizzazioni in un massimo di 30 Paesi dello spazio economico europeo (i 27 Stati europei più Norvegia, Islanda e Liechtenstein).

I dati e le informazioni presentati mediante il portale CTIS saranno conservati nella **banca dati UE**, anch'essa istituita e gestita dall'EMA, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione. Questa banca dati:

- consente alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cooperare, per quanto necessario, all'applicazione del regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche;
- facilita la comunicazione tra i promotori e gli Stati membri interessati e consente ai promotori di richiamare precedenti domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale;
- consente ai cittadini dell'Unione di avere accesso a informazioni cliniche riguardanti le sperimentazioni di medicinali.

A tal fine, le informazioni contenute nella banca dati UE dovranno essere riportate in un formato di agevole consultazione: tutti i dati collegati saranno raggruppati mediante il numero UE identificativo della sperimentazione, e collegamenti ipertestuali metteranno in relazione dati e documenti affini presenti nella banca dati UE e in altre banche dati gestite dall'Agenzia.

Il nuovo sistema CTIS consentirà alle autorità nazionali di cooperare all'applicazione del Regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche, facilitando la comunicazione tra sperimentatori e promotori e consentendo loro di accedere a precedenti domande di autorizzazione di specifiche sperimentazioni e loro modifiche secondo criteri di massima trasparenza possibile e rafforzamento della collaborazione, dello scambio di informazioni e dei processi decisionali tra gli Stati membri ed al loro interno.

Al fine di migliorare la trasparenza dei dati derivanti dagli studi clinici si prevede che siano successivamente pubblicati in una banca dati europea accessibile al pubblico dei riassunti dettagliati, comprese le relazioni finali, una volta che sia stata presa una decisione in merito all'immissione in commercio di un farmaco o che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio venga ritirata. A tal fine, entro un anno dalla conclusione della sperimentazione clinica, quale che ne sia l'esito, il promotore trasmetterà alla banca dati UE una sintesi dei risultati della sperimentazione stessa, accompagnata da una sintesi scritta in modo comprensibile ai non addetti ai lavori.

L'obbligo, espressamente sancito dal regolamento, di divulgare i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche, inclusi quelli negativi, corrisponde a un principio etico di trasparenza unanimemente condiviso dalla comunità scientifica, ed è finalizzato a evitare distorsioni strumentali nella pubblicazione dei dati scientifici (c.d. **publication bias**, o **positive-outcome bias**), ossia la tendenza a pubblicare ricerche con esito positivo più frequentemente di ricerche con esito negativo (in quanto prive di valore statistico o di riscontri causali).

Alcune definizioni presenti nel Regolamento:

Il Regolamento introduce la nozione di «**studio clinico**», di cui la «sperimentazione clinica» costituisce un sottotipo. Per «studio clinico» s'intende qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani diretta a:

- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;
- identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali;
- studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali.

Per «**sperimentazione clinica**» s'intende uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti **condizioni**:

- l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella **normale pratica clinica** dello Stato membro interessato;
- la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e quella di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento, oppure sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

È importante tener presente che il nuovo Regolamento non si applicherà agli **studi non interventistici** (ossia gli studi clinici diversi dalle sperimentazioni cliniche), i quali continuano ad essere regolati dalla Direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, attuata dal D.lgs. n. 219/2006.

Infine, Il Regolamento introduce la nozione di sperimentazione clinica a "**basso livello di intervento**" ("**low-intervention clinical trial**"), così definita se soddisfa le seguenti **condizioni**:

- i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;
- in base al protocollo della sperimentazione clinica, i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati;
- le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.

Per le sperimentazioni a basso livello di intervento il Regolamento prevede alcune semplificazioni procedurali, in particolare per quanto concerne il monitoraggio e i requisiti per i sistemi di risarcimento. Ciò in conseguenza dell'esigenza scientifica di incentivare le sperimentazioni cliniche in quegli ambiti (ad esempio in pediatria e oncologia) dove è frequente il ricorso all'impiego off-label di farmaci autorizzati, in modo tale da consentire di acquisire dati di efficacia e sicurezza, in un contesto protetto quale una sperimentazione clinica.

Un'unica domanda di sperimentazione clinica a livello europeo

La Commissione ha già proposto una revisione della legislazione farmaceutica (argomento trattato all'inizio di questo capitolo) per valutare come sfruttare al meglio questa trasformazione. Saranno previsti tra l'altro nuovi metodi di produzione e valutazione delle evidenze, come l'analisi dei big data e dei "dati del mondo reale" (real world data) a sostegno dello sviluppo, dell'autorizzazione e dell'uso dei medicinali. Le autorità regolatorie possono richiedere l'accesso ai dati grezzi al momento dell'autorizzazione per valutare appieno questi elementi innovativi del trattamento. Incentivando inoltre lo sviluppo e la convalida di biomarcatori pertinenti si potrebbe sostenere l'efficacia dell'adozione di alcuni medicinali nuovi e costosi, ma anche di medicinali equivalenti (generici), contribuendo così alla sostenibilità economica dei sistemi sanitari.

Le figure fondamentali di una sperimentazione clinica previste dal Regolamento sono:

- **il promotore (sponsor)**, definito come "una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica curandone altresì il relativo finanziamento;
- **lo sperimentatore**, definito come "una persona responsabile della conduzione di una sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica".

Senza entrare troppo nel dettaglio di un Regolamento complesso, di seguito sono riassunte le diverse fasi di autorizzazione di una sperimentazione clinica europea. La domanda di autorizzazione viene valutata sotto profili diversi, sia dallo Stato membro relatore sia dagli Stati membri interessati.

Lo **Stato membro relatore** deve tener conto, fra gli altri, dei seguenti aspetti (**parte I** della relazione di valutazione):

- l'appartenenza o meno alla categoria delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento ove così dichiarato dal promotore;
- i benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti;
- i rischi e i potenziali inconvenienti per il soggetto;
- la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari;
- la conformità ai requisiti di etichettatura;
- la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

Terminata la valutazione, lo Stato membro relatore dovrà comunicare se la conduzione della sperimentazione clinica, alla luce dei requisiti stabiliti dal regolamento:

- è accettabile;
- è accettabile solo a determinate condizioni, specificatamente elencate;
- non è accettabile.

Entro quarantacinque giorni dalla data di convalida, lo Stato membro relatore presenta, attraverso il portale CTIS, **la parte I definitiva** della relazione di valutazione, compresa la conclusione, sia al promotore sia agli altri Stati membri interessati.

La revisione contemporanea della **parte II** – che assume un ruolo rilevante nel Regolamento, come d'altra parte già era previsto nella precedente disciplina (art. 3, comma 2, Direttiva 2001/20/CE) – è affidata a **un comitato etico**, in base alle normative in vigore nello Stato membro coinvolto (**Concerned Member State**).

I Comitati Etici

Il comitato etico è definito dal Regolamento come «un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri, ai fini del presente Regolamento, che tengano conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni».

A differenza della Direttiva 2001/20/CE, che conteneva specifiche previsioni sulle competenze dei comitati etici, cui riconosceva espressamente il potere di vagliare le richieste di sperimentazione clinica, il Regolamento demanda agli **Stati membri** il compito di disciplinare al proprio interno questo aspetto, purché essi garantiscano una **valutazione indipendente e trasparente**.

Contemporaneamente, ciascuno Stato membro interessato deve valutare in rapporto al proprio territorio, la sua situazione di **conformità (parte II della relazione unica di valutazione)**, effettuata dal Comitato Etico principale) alla conduzione della sperimentazione, in particolare:

- ai requisiti in materia di consenso informato;
- ai requisiti in materia di retribuzione o indennizzo dei soggetti coinvolti e degli sperimentatori;
- delle modalità di arruolamento dei soggetti ai requisiti stabiliti dal regolamento;
- alla direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, in materia di trattamento dei dati personali;
- all'art. 49 del Regolamento, riguardante l'idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica;
- all'art. 50 del Regolamento, riguardante l'idoneità dei siti di sperimentazione clinica;
- all'art. 76 del Regolamento, riguardante il risarcimento dei danni;
- alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici dei soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica.

Si tenga presente che, entro tre anni, è previsto il passaggio alle disposizioni del nuovo Regolamento anche per **tutte le sperimentazioni attualmente in corso**, e che questo comporterà un immenso carico di lavoro soprattutto per le Agenzie Nazionali.

La possibilità per lo sponsor di scegliere uno "Stato Membro relatore", che prenderà l'iniziativa su aspetti chiave della valutazione, dovrebbe poi supportare la condivisione del lavoro di valutazione delle altre autorità competenti nell'UE. Tale proposta rispetta il criterio secondo cui alcuni aspetti debbano essere analizzati a livello nazionale, in particolare la parte II, per quanto riguarda la fattibilità, tenendo presente che anche la parte I contiene elementi con rilevanza etica.

La situazione italiana

La legge italiana già prevede che siano individuati i **requisiti** dei **centri autorizzati** alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV. A questo proposito l'art. 5 del Decreto Legislativo 14 Maggio 2019, n.52 dispone l'adozione di un decreto del Ministro della Salute per la disciplina in materia di idoneità delle strutture entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore e, in seconda battuta, entro altri novanta giorni, la determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA).

È importante, in tale contesto, che l'Italia aggiorni il processo di valutazione dei farmaci, sia dal punto di vista delle sperimentazioni, sia dal punto di vista regolatorio. È fondamentale che la “macchina regolatoria” si metta in moto il prima possibile, con iniziative come quella promossa da AIFA. Un rapido recepimento del Regolamento è essenziale, per non rischiare di “non essere al passo” con l'innovazione farmaceutica, e per consentire all'Italia di diventare un Paese “attraattivo” per gli sponsor delle sperimentazioni cliniche dei futuri farmaci innovativi.

Tuttavia, le sfide per la piena partecipazione di centri italiani a sperimentazioni internazionali sono soprattutto legate alla tempistica. Si pensi solo al fatto che è previsto un tempo limite di 45 giorni per l'approvazione “unica” da parte di un Comitato Etico (CE) del Centro “principale” (che si dovrà coordinare con gli altri CE dei centri satelliti). Il Regolamento prevede la completa indipendenza tra Comitato Etico e centro di sperimentazione. Pertanto, in genere il Comitato Etico che effettua la valutazione prevista dall'art. 7 deve essere il più possibile sganciato da qualsiasi collaborazione con il Centro. I 40 Comitati Etici previsti dalla legge 3/2018 non saranno “di” alcun Centro: saranno organi indipendenti con segreteria presso una struttura o un “Centro”. Nel nostro Paese ne sono previsti 40 in totale (dopo la riduzione prevista dalla Legge 3, 11 gennaio 2018)).

In breve:

- **Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'AIFA;**
- **Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutical Products – “ATMPs”), presso l'AIFA;**
- **Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (“EPR”) e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'ISS.**

Il **D.lgs. 14 maggio 2019, n. 52** rinvia a successivi decreti ministeriali (oggi finalmente emanati, vedi oltre) e provvedimenti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dell'AIFA l'attuazione di importanti passaggi della riforma. In sintesi, questo decreto legislativo, come anche anticipato dalla **Legge n. 3/2018**, ha incaricato di valutare nella parte II diverse aree per le quali è richiesto un intervento normativo:

- **definizione dell'approccio metodologico di medicina di genere nelle sperimentazioni cliniche, quale modalità innovativa e multidisciplinare; è inoltre prevista un'agevolazione tariffaria (da determinarsi con decreto del Ministro della salute) per le ispezioni di buona pratica clinica di fase I che documentino di condurre gli studi con un approccio metodologico a favore della medicina di genere;**
- **i centri che effettuano sperimentazioni cliniche devono essere dotati delle specifiche risorse, con adeguato livello professionale; a tal fine è stato previsto un obbligo di aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture impegnate nelle sperimentazioni cliniche attraverso appositi crediti formativi;**
- **è previsto l'uso di sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche, con obbligo di utilizzare figure professionali competenti nella gestione dei dati e di rispettare la normativa in materia di protezione dei dati personali;**
- **è attribuito ad AIFA – in luogo del Ministero della Salute – il potere di irrogare le sanzioni in materia di sperimentazioni cliniche, con obbligo di trasmettere al Ministero della Salute una relazione sull'attività sanzionatoria espletata;**

- è previsto che un decreto del Ministro della Salute dovrà adeguare la disciplina in materia di idoneità delle strutture a quanto previsto nel Regolamento e una successiva determina dell'AIFA dovrà definire i requisiti per l'autorizzazione dei centri alla conduzione delle sperimentazioni dalla fase I alla fase IV, riconoscendo particolare valenza al coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca;
- è previsto che l'AIFA, con proprio provvedimento, dovrà individuare le modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica ed a garantire l'assenza di conflitti di interesse nella valutazione delle relative domande, nonché la possibile sospensione dell'attività del Comitato etico; apposite dichiarazioni circa l'assenza di conflitti di interesse personali e finanziari devono essere rese dallo sperimentatore e dai soggetti incaricati delle attività di validazione e valutazione delle domande;
- è previsto che con decreto del Ministro della Salute , oggi finalmente emanato) verranno disciplinate le procedure di valutazione e di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare.

IL MINISTRO DELLA SALUTE, A GENNAIO 2023, HA FIRMATO GLI ATTESI DECRETI ATTUATIVI IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE.

Di seguito, si riporta integralmente il Comunicato n.7 del 30 gennaio 2023 del Ministero della Salute:

“Con la firma dei quattro decreti in materia Comitati Etici si compie un passo decisivo, atteso da anni, verso la piena implementazione nel nostro ordinamento del Regolamento europeo 536/2014 in materia di sperimentazioni cliniche. Si dà così un grande impulso alla ricerca sanitaria che oltre a consentire di avere maggiore disponibilità di alternative terapeutiche, costituisce uno straordinario volano per la crescita socioeconomica di un importante settore produttivo della nostra Nazione”. È quanto dichiara il Ministro della Salute, Orazio Schillaci.

Nello specifico, con Decreto del Ministro della Salute del 26 gennaio 2023, previa Intesa in Conferenza Stato -Regioni, sono individuati i 40 Comitati Etici territoriali che hanno il compito di valutare le sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano, anche grazie alla virtuosa sinergia sviluppata fra Ministero, AIFA, Regioni e Province autonome.

Si è inoltre regolamentata, con Decreto del Ministro della Salute del 27 gennaio 2023, la fase transitoria in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i Comitati Etici territoriali, i Comitati Etici a valenza nazionale e l’Agenzia Italiana del Farmaco.

Altro importante provvedimento atteso da lungo tempo, e determinante nell’ottica della semplificazione amministrativa, è il decreto, adottato dal Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell’Economia e delle Finanze, di determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche.

È stato inoltre firmato il decreto di armonizzazione normativa che disciplina, in particolare, le funzioni dei Comitati Etici, i criteri per il riparto delle competenze tra Comitati Etici territoriali e Comitati Etici a valenza nazionale, i criteri per la composizione dei Comitati Etici, al fine di garantire che i componenti siano in possesso di una documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici, anche al fine di garantirne l’indipendenza.

“Si tratta di provvedimenti di importanza fondamentale per l’iter regolatorio di approvazione delle sperimentazioni, frutto di uno sforzo condiviso con le Regioni e le amministrazioni interessate – conclude il Ministro - che avranno come effetto quello di migliorare la performance dell’Italia nel settore, muovendosi nella direzione di una minore burocrazia senza però rinunciare a quel livello di rigore scientifico imprescindibile per garantire farmaci e dispositivi medici sicuri e sviluppo complessivo del sistema e del tessuto industriale di riferimento.

2.4 La riforma dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)

Fonte:

<https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/spotlight-C19/file-ema-mandate-extension>

La pandemia da Covid-19 ha messo in luce una difficoltà oggettiva nella gestione efficace dell'emergenza sanitaria: il raggio d'azione limitato dell'EMA, l'Agenzia Europea del Farmaco. Ecco perché il Parlamento europeo ha recentemente dato luce verde all'accordo raggiunto con il Consiglio per **rafforzare i poteri** dell'ente regolatore europeo dei farmaci. Grazie a questa risoluzione, l'EMA potrà monitorare attentamente farmaci e dispositivi medici, segnalare eventuali carenze e agevolare una più veloce approvazione di medicinali che potrebbero curare o prevenire una patologia causa di una crisi sanitaria globale.

Fonte:

Riferimento: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-extended-mandate-endorsed-today-european-parliament>

Contemporaneamente, è stato modificato anche il mandato dell'ECDC, il Centro Europeo per il controllo delle malattie.

La definizione di “emergenza sanitaria” nel nuovo documento

Imparando dalla pandemia, le istituzioni dell'Unione Europea hanno voluto formulare una definizione comune di emergenza sanitaria nell'ambito della quale sarà possibile adottare un elenco di medicinali critici e far affidamento su un solido finanziamento dal bilancio dell'Unione per le attività connesse a questo tipo di emergenze.

Il testo del **Regolamento (UE) 2022/123** del Parlamento e del Consiglio europei del 25 gennaio 2022, relativo a un ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici, è stato approvato in via definitiva e si applica a partire dal 1° marzo 2022. Le disposizioni relative al monitoraggio delle carenze di dispositivi medici, fatta eccezione per il trasferimento dei gruppi di esperti, troveranno applicazione 12 mesi dopo l'entrata in vigore del regolamento stesso.

L'adozione di un mandato rafforzato dell'EMA fa parte di un progetto più ampio sull'Unione europea della salute proposto dalla Commissione nel novembre 2020. A tal riguardo, nel giorno della risoluzione, Stella Kyriakides, Commissaria per la Salute e la sicurezza alimentare, ha dichiarato: “Oggi compiamo un importante passo avanti verso la realizzazione di una forte **Unione europea della salute**”. L'EMA è un'autorità di regolamentazione di fama mondiale ed è stata in prima linea nel lavoro dell'UE volto a fornire ai cittadini vaccini e terapie sicuri ed efficaci durante la pandemia di Covid-19. “Con un'Agenzia rafforzata – ha proseguito la commissaria europea – potremo garantire che i medicinali e i dispositivi medici essenziali siano sempre a disposizione dei cittadini e che i nuovi medicinali per le situazioni di emergenza possano essere approvati più rapidamente. Questo regolamento pone l'accento sulla necessità di un maggiore coordinamento degli Stati membri con l'EMA e lo fa concretamente, individuando un gruppo direttivo deputato ad occuparsi delle carenze dei medicinali. Certo, ridefinire le procedure dei soggetti preposti a gestire il monitoraggio dei farmaci è un primo passo. Il resto dipenderà molto anche dalle volontà politiche dei singoli Stati di collaborare e di condividere dati. È presto per dire se le tempistiche di approvazione di nuovi farmaci cambieranno: staremo a vedere”.

Le criticità di EMA nella gestione dell'emergenza sanitaria

La crisi sanitaria da Sars CoV-2 ha evidenziato alcune aree di debolezza dell'UE nel coordinamento delle attività volte ad assicurare l'approvvigionamento di farmaci e dispositivi medici quali ventilatori, mascherine chirurgiche e kit per test antigenici. Ad esempio, quando si è ipotizzata l'efficacia di alcuni medicinali nella cura o nella

prevenzione della COVID-19, l'EMA non sempre ha avuto accesso a dati sanitari sufficienti per fornire raccomandazioni coordinate in tutta l'Unione. Va sicuramente ricordato che l'EMA ha introdotto una modalità innovativa (la cosiddetta "rolling review") di valutazione dei dati sperimentali prodotti dalle aziende produttrici per alcuni medicinali emergenziali, grazie alla quale sono stati significativamente accorciati i tempi di autorizzazione.

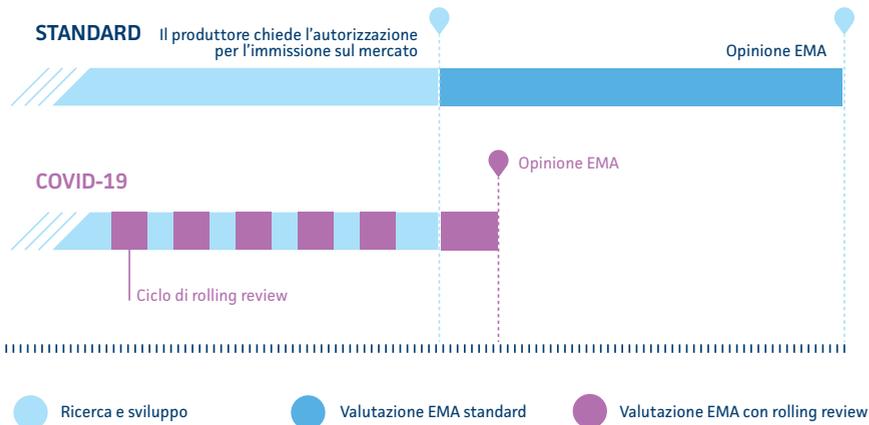


Fig. 2.4.1: la "rolling review" dei dati sperimentali introdotta per contrastare l'epidemia da COVID-19, confrontata con il classico sistema di revisione utilizzato da EMA (Fonte: EMA)

L'Agenzia ha svolto una straordinaria attività di consulenza scientifica sul loro sviluppo e sulla loro capacità di contrastare l'epidemia, ma questo in assenza di una struttura formale di gestione delle crisi, senza poter sfruttare appieno il vantaggio di tali procedure. In particolare, gli sviluppatori di farmaci e vaccini hanno evidenziato un'assenza di armonizzazione sugli aspetti relativi alle sperimentazioni cliniche, imputabile in via principale al fatto che ogni sperimentazione doveva essere autorizzata in modo separato in ciascuno Stato membro. Questo aspetto potrebbe essere superato dal nuovo regolamento 536/2014.

La direttrice esecutiva dell'EMA aveva sollevato l'esigenza di un nuovo quadro normativo, all'interno del quale l'Agenzia potesse assumere "un ruolo più formale" ed "essere più proattiva" nell'eventualità di un'emergenza sanitaria.

L'utilità è quindi evidente se pensiamo al futuro e alle nuove tematiche che emergeranno, come per esempio l'antibiotico resistenza e la necessità di avviare sin d'ora ricerche e sperimentazioni su nuovi antibiotici in grado di funzionare quando i vecchi si riveleranno sempre meno efficaci. Il discorso, insomma, è più ampio e riguarda più in generale la formulazione di una **nuova strategia farmaceutica europea** (della quale si è scritto nel primo capitolo di questo volume).

I limiti della sovranazionalità di EMA

Che l'EMA avesse bisogno di una riforma, in grado di ampliarne il raggio d'azione e consentire le opportune procedure di emergenza, è una circostanza già provata da esempi più efficienti di gestione della pandemia, come quello oltreoceano della FDA statunitense.

La ragione di interventi più efficaci e tempestivi da parte della FDA risiede nella sua natura di ente nazionale. Come la FDA, anche l'AIFA e le agenzie spagnola, francese, inglese e quelle dei diversi Paesi europei si configurano come enti nazionali, con poteri esercitabili immediatamente nei propri territori. L'EMA, al contrario, è un ente sovranazionale, che può soltanto autorizzare un farmaco o un vaccino e non imporne le modalità d'utilizzo; allo scoppiare della pandemia, inoltre, non erano previste procedure di autorizzazioni di emergenza, riservate in via esclusiva ai singoli Stati membri.

Oggi l'EMA fornisce consulenza scientifica, valuta la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali nell'ambito del relativo processo di autorizzazione, ma non può intervenire sulle normative d'applicazione che spettano ai singoli Stati. In Italia, poi, l'organizzazione sanitaria è di competenza regionale, con tutte le difficoltà che questo comporta. Ciò non toglie che definire meglio i compiti e le modalità di intervento dell'Agenzia europea consentirà all'Unione di reagire in modo più rapido, efficiente e coordinato in presenza di nuove eventuali crisi sanitarie.

I nuovi "poteri" dell'Agenzia Europea del Farmaco

Le nuove disposizioni andranno a integrare e sviluppare ulteriormente i compiti fondamentali già attribuiti all'EMA. Come si legge nella proposta di Regolamento, gli obiettivi generali sono:

- assicurare un alto livello di protezione della salute umana rafforzando la capacità dell'Unione di gestire e rispondere alle emergenze di sanità pubblica che hanno un impatto sui medicinali e sui dispositivi medici;
- contribuire a garantire l'adeguato funzionamento del mercato interno per questa tipologia di prodotti nel corso delle emergenze sanitarie.

Inoltre, gli obiettivi più specifici del regolamento riguardano:

- il monitoraggio delle carenze, sia potenziali che effettive, di medicinali e dispositivi medici ritenuti critici per fronteggiare una determinata emergenza di sanità pubblica o, nel caso di medicinali, altri eventi gravi che possono avere pesanti ripercussioni sulla salute pubblica;
- assicurare lo sviluppo tempestivo di farmaci di alta qualità, sicuri ed efficaci, soprattutto con riguardo a un'emergenza di sanità pubblica;

Saranno creati due gruppi, uno per i medicinali e l'altro per i dispositivi medici, e l'Agenzia svilupperà e gestirà una piattaforma europea per il monitoraggio delle cosiddette "shortages" (ossia carenze di farmaci e dispositivi). In questo nuovo scenario, sarà riservato più spazio ai diversi attori responsabili nella catena di approvvigionamento, con la consulenza di esperti rappresentanti dei pazienti e di professionisti del settore medico, di titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, dei distributori all'ingrosso.

Oltre a interventi nel segno del coordinamento e di una maggiore partecipazione, sotto il profilo dell'innovazione saranno sostenute le sperimentazioni cliniche, aumentandone la trasparenza: i dati relativi alle sperimentazioni cliniche e le informazioni sui prodotti medicinali autorizzati saranno resi disponibili in modo veloce e accessibile. Questo aspetto è collegato all'entrata in vigore del Regolamento 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche, del quale si è parlato nel capitolo 2.3 di questo volume.

Di seguito vengono riportati 4 documenti esplicativi, prodotti da EMA, che illustrano il quadro regolatorio attuale.

Il sistema normativo europeo per i medicinali

Un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione europea



L'obiettivo di questo opuscolo è spiegare il funzionamento del sistema normativo europeo per l'approvazione dei medicinali, descrivere le modalità di autorizzazione e monitoraggio dei farmaci nell'Unione europea (UE) e il funzionamento di tutta la rete di regolamentazione europea: un partenariato tra la Commissione europea, le autorità di regolamentazione dei medicinali degli Stati membri dell'UE e dello Spazio economico europeo (SEE), nonché l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) volto a garantire che i pazienti nell'UE abbiano accesso a farmaci di elevata qualità, efficaci e sicuri.

Il sistema normativo europeo per i medicinali



Il sistema normativo europeo per i medicinali si basa su una rete di circa 50 autorità di regolamentazione dei 31 paesi del SEE (28 Stati membri dell'UE più Islanda, Liechtenstein e Norvegia), la Commissione europea e l'EMA. È proprio questa rete a rendere unico nel suo genere il sistema normativo europeo.

La rete è sostenuta da un gruppo di migliaia di esperti provenienti da tutta Europa che le consente di reperire le migliori competenze scientifiche per la regolamentazione dei medicinali nell'UE e di fornire la migliore consulenza scientifica possibile.

L'EMA e gli Stati membri collaborano e condividono le proprie competenze nella valutazione di nuovi farmaci e di nuove informazioni sulla sicurezza. Inoltre, vi è un continuo scambio di informazioni in merito alla regolamentazione dei medicinali, ad esempio in relazione alla segnalazione di effetti indesiderati di farmaci, per la sorveglianza sulle sperimentazioni cliniche, per l'esecuzione di ispezioni nei confronti dei produttori di farmaci e per l'osservanza di buone prassi cliniche, di fabbricazione, di distribuzione e di farmacovigilanza. Questo sistema funziona perché la normativa dell'UE impone a ogni Stato membro di operare rispettando le stesse norme e gli stessi requisiti sia in materia di autorizzazione che di monitoraggio dei medicinali.

I sistemi informatici che collegano tutte le parti coinvolte nella rete facilitano lo scambio di informazioni su aspetti quali il monitoraggio della sicurezza dei medicinali, l'autorizzazione e la sorveglianza di sperimentazioni cliniche o il rispetto delle buone prassi di produzione e distribuzione.

Autorizzazioni all'immissione in commercio



Al fine di tutelare la salute pubblica e assicurare la disponibilità di medicinali di elevata qualità, sicuri ed efficaci per i cittadini, tutti i farmaci devono essere

autorizzati prima di poter essere immessi sul mercato. Il sistema di regolamentazione dell'UE mette a disposizione diverse modalità per ottenere tale **autorizzazione**.

La **procedura centralizzata** è valida in tutta l'Unione europea ed autorizza l'immissione in commercio di un medicinale sulla base di una procedura unica a livello dell'UE. Le aziende farmaceutiche presentano un'unica domanda di autorizzazione all'EMA. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) dell'Agenzia effettua una valutazione scientifica sulla domanda e fornisce alla Commissione europea un parere relativo al rilascio o non rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Una volta rilasciata dalla Commissione europea, l'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati membri dell'UE. L'uso della procedura centralizzata di autorizzazione è obbligatorio per i medicinali più innovativi, tra cui quelli per le malattie rare.

La maggior parte dei medicinali autorizzati nell'UE non rientra nella procedura centralizzata, bensì viene autorizzata dalle autorità nazionali competenti (ANC) degli Stati membri.

Grazie all'EMA vi è una sola domanda, una sola valutazione, una sola autorizzazione all'immissione in commercio per tutta l'UE.

Quando un'azienda farmaceutica vuole ottenere l'autorizzazione per un medicinale in diversi stati membri ha la possibilità di utilizzare una delle seguenti procedure:

- la **procedura decentralizzata**, con la quale le aziende possono presentare domanda per l'autorizzazione simultanea di un medicinale in più di uno stato membro dell'UE nel caso in cui il medicinale non sia ancora stato autorizzato in alcun paese dell'UE e non rientri nella procedura centralizzata;
- la **procedura di mutuo riconoscimento**, ai sensi della quale le aziende che dispongono di un medicinale autorizzato in uno degli Stati membri possono richiedere il riconoscimento di tale autorizzazione in altri paesi dell'UE. Questa procedura consente agli Stati membri di fare affidamento sulle rispettive valutazioni scientifiche.

Le norme e i requisiti applicabili ai prodotti farmaceutici all'interno dell'Unione Europea sono gli stessi, indipendentemente dal percorso di autorizzazione utilizzato. Una caratteristica fondamentale del sistema normativo dell'UE è la trasparenza

Diversi percorsi di autorizzazione: un insieme di norme comuni.

Fonte:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-agency-consistent-approach-medicines_it.pdf

sulle sue modalità operative e decisionali. Per ogni medicinale per uso umano o veterinario cui è stata rilasciata o negata un'autorizzazione all'immissione in commercio a seguito di una valutazione da parte dell'EMA, viene pubblicata una relazione pubblica di valutazione (EPAR). Lo stesso avviene per i medicinali autorizzati dagli Stati membri: le informazioni sulla valutazione sono sempre disponibili all'interno di una relazione pubblica.

Prezzi e rimborsi



Una volta che l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è stata rilasciata, le decisioni sul prezzo e sul rimborso vengono prese dai singoli stati membri tenendo conto del ruolo e dell'impiego potenziale del medicinale nel contesto del sistema sanitario nazionale.



Il ruolo della Commissione europea

La Commissione europea svolge un ruolo importante nella regolamentazione dei medicinali nell'UE. Sulla base di una valutazione scientifica dell'EMA, rilascia o rigetta, modifica o sospende le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali valutati tramite procedura centralizzata. Può inoltre adottare provvedimenti validi per l'intera UE nel caso in cui venga individuato un problema per la sicurezza in relazione a un prodotto autorizzato a livello nazionale; nonché qualora siano considerate necessarie misure di regolamentazione armonizzate in tutti gli Stati membri a seguito della valutazione da parte del PRAC dell'EMA. La Commissione europea può inoltre prendere misure inerenti ad altri aspetti della regolamentazione dei medicinali:

- **diritto di iniziativa** - può proporre nuovi atti legislativi o modifiche di atti già esistenti per il settore farmaceutico;
- **attuazione** - può adottare misure di esecuzione e monitorare la corretta applicazione del diritto dell'UE in materia di prodotti farmaceutici;
- **portata globale** - assicura un'opportuna collaborazione con i partner internazionali pertinenti e promuove il sistema normativo dell'UE a livello globale.



Il ruolo dell'EMA

L'EMA è responsabile della valutazione scientifica, principalmente dei medicinali innovativi e altamente tecnologici sviluppati da aziende farmaceutiche e destinati a essere utilizzati nell'UE. L'EMA è stata istituita nel 1995 al fine di garantire il miglior uso delle risorse scientifiche in tutta Europa per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali.

Ai lavori dell'EMA contribuiscono esperti che vanno a comporre i suoi comitati scientifici, i gruppi di lavoro, i gruppi per le consulenze scientifiche e altri gruppi che possono essere istituiti ad hoc, oppure possono contribuire in qualità di membri dei comitati nazionali per la valutazione dei medicinali. Gli esperti sono selezionati sulla base delle loro competenze scientifiche e, solitamente, vengono messi a disposizione dell'EMA dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri. Sempre più spesso, nelle attività dell'Agenzia sono coinvolti pazienti e operatori sanitari, anche nel processo di valutazione dei medicinali.

I comitati scientifici dell'EMA

L'EMA dispone di sette comitati scientifici che si occupano di svolgere le sue valutazioni scientifiche:

- comitato per i medicinali per uso umano (CHMP);
- comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC);
- comitato per i medicinali veterinari (CVMP);
- comitato per i medicinali orfani (COMP);
- comitato per i medicinali vegetali (HMPC);
- comitato per le terapie avanzate (CAT);
- comitato pediatrico (PDCO).

Autorità nazionali competenti

Le autorità nazionali competenti (ANC) responsabili della regolamentazione dei medicinali per uso umano e veterinario nell'UE coordinano i loro lavori nel consenso dei direttori delle Agenzie per i medicinali (HMA). I direttori delle autorità nazionali competenti operano in stretta collaborazione con l'EMA e la Commissione europea al fine di garantire una cooperazione efficiente ed efficace all'interno della rete europea di regolamentazione dei medicinali e il buon funzionamento di quest'ultima. L'HMA si riunisce quattro volte l'anno per discutere di questioni di importanza strategica per la rete, quali lo scambio di informazioni, gli sviluppi informatici e la condivisione delle migliori pratiche scientifiche, oltre che per semplificare il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate.

Linee guida e consulenza scientifica



L'EMA prepara delle **linee guida scientifiche** in collaborazione con esperti dei suoi comitati scientifici e gruppi di lavoro. Tali linee guida rispecchiano le più recenti teorie sugli sviluppi della scienza biomedica. Sono messe a disposizione degli esperti di tutto il mondo che si occupano dello sviluppo di medicinali e intendono presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE, al fine di orientare i loro programmi e assicurare che i medicinali siano sviluppati in modo coerente e secondo i più elevati standard di qualità.

L'EMA fornisce inoltre consulenza scientifica specifica alle aziende al fine di agevolare lo sviluppo e l'accesso a medicinali efficaci, sicuri e di elevata qualità, per il beneficio dei pazienti. La consulenza scientifica può essere fornita anche dalle autorità nazionali competenti.

Autorizzazione e sorveglianza dei produttori



I produttori, gli importatori e i distributori di medicinali nell'UE devono ottenere una licenza prima di poter svolgere le attività di loro competenza. Le autorità regolatorie di ciascuno Stato membro sono responsabili per il rilascio delle licenze relative all'esecuzione di dette attività all'interno dei rispettivi territori. Tutte le licenze di fabbricazione e importazione vengono inserite in EudraGMDP, la banca dati europea, accessibile al pubblico e gestita dall'EMA.

I produttori elencati nel fascicolo di domanda di un medicinale da immettere in commercio nell'UE sono ispezionati da un'autorità competente dell'UE. Ciò vale anche per quelli situati al di fuori dell'UE a meno che non sia in vigore un accordo di mutuo riconoscimento tra l'Unione europea e il paese di fabbricazione. Gli esiti delle ispezioni sono accessibili a tutti gli Stati membri e sono resi disponibili al pubblico in tutta l'UE attraverso il portale EudraGMDP.

L'omogeneità tra gli ispettorati degli Stati membri è garantita e mantenuta attraverso diverse modalità, tra cui una legislazione comune, prassi di fabbricazione condivise, procedure comuni per gli ispettorati, supporto tecnico, riunioni, eventi formativi nonché audit interni ed esterni.

Per poter essere importato nell'UE, un principio attivo farmaceutico deve essere accompagnato da una conferma scritta rilasciata dall'autorità competente del paese in cui viene prodotto. Nella conferma si deve attestare che le buone prassi di fabbricazione (BPF) applicate siano equivalenti agli standard in materia di BPF riconosciuti dall'UE. Per i paesi che hanno presentato domanda affinché l'UE valutasse i loro sistemi normativi per la sorveglianza dei produttori di principi attivi farmaceutici e i cui sistemi sono risultati equivalenti a quello UE, si applica un'esenzione.

Prima di poter essere immesso sul mercato dell'UE, ogni lotto di medicinali deve essere dotato di una certificazione attestante che il prodotto sia stato fabbricato e testato secondo le buone prassi di fabbricazione. Se il prodotto è realizzato al di fuori dell'UE ed è stato importato, deve essere sottoposto a prove analitiche complete nell'UE, a meno che non sia in vigore un accordo di mutuo riconoscimento tra l'UE e il paese di esportazione.

Monitoraggio della sicurezza dei medicinali



Il sistema normativo europeo per i medicinali monitora la sicurezza di tutti i farmaci che sono disponibili sul mercato europeo per tutto il corso della loro vita.

L'EMA dispone di un comitato dedicato alla sicurezza dei medicinali per uso umano: il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza o PRAC. Nel caso in cui si rilevi un problema inerente alla sicurezza di un medicinale autorizzato in più di uno Stato membro, la stessa azione normativa viene adottata in tutta l'UE, mentre ai pazienti e agli operatori sanitari di tutti gli Stati membri vengono fornite le stesse indicazioni.

Tutti gli effetti indesiderati sospetti che vengono segnalati dai pazienti e dagli operatori sanitari devono essere inseriti in EudraVigilance, il sistema informativo UE basato sul web e gestito dall'EMA che raccoglie e analizza le segnalazioni di presunti effetti indesiderati dei medicinali. Questi dati sono continuamente monitorati dall'EMA e dagli Stati membri al fine di individuare eventuali nuove informazioni sulla sicurezza.

L'EMA consente l'accesso pubblico alle segnalazioni di effetti indesiderati sospetti sui medicinali autorizzati a livello centrale nella **banca dati** europea. Tale sito web consente agli utenti di visualizzare tutte le segnalazioni di effetti indesiderati sospetti effettuate nell'ambito di EudraVigilance.

Il PRAC ha un ampio mandato che comprende tutti gli aspetti della farmacovigilanza. Oltre a contribuire alla valutazione del rischio, il comitato fornisce consulenza e raccomandazioni alla rete europea di regolamentazione dei medicinali in materia di pianificazione della gestione del rischio e di valutazione sui rischi/benefici dei farmaci a seguito dell'immissione in commercio.

Audizioni pubbliche

Inoltre, la legislazione in materia di farmacovigilanza dell'UE consente al PRAC di tenere audizioni pubbliche durante le revisione dei dati di sicurezza del farmaco se ritenuto utile. Le audizioni pubbliche sono promosse con l'intento di contribuire al processo decisionale del comitato, fornendo prospettive, conoscenze e approfondimenti sul modo in cui i medicinali vengono utilizzati nella prassi clinica.

Sperimentazioni cliniche

L'autorizzazione e la supervisione di una sperimentazione clinica sono di competenza dello Stato membro in cui essa ha luogo. **La banca dati UE sulla sperimentazione clinica** (EudraCT) tiene traccia delle ricerche autorizzate nell'UE. Tale banca dati è utilizzata dalle autorità nazionali competenti e dai promotori delle sperimentazioni cliniche per inserire i protocolli di informazione e i risultati delle sperimentazioni stesse. Una parte di queste informazioni viene resa pubblica dall'EMA attraverso il registro UE delle sperimentazioni cliniche.

Cooperazione internazionale

La Commissione europea e l'EMA, in stretta collaborazione con gli Stati membri, si adoperano per creare saldi legami con organizzazioni partner in tutto il mondo.

Queste attività hanno lo scopo di favorire lo scambio di competenze normative e scientifiche nonché lo sviluppo delle migliori pratiche nel campo della regolamentazione a livello globale.

La Commissione europea e l'EMA collaborano con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) su una serie di questioni, tra cui quelle relative ai medicinali destinati ai mercati extra-UE (medicinali che vengono valutati nell'ambito della «procedura inclusa nell'articolo 58» dell'EMA), sulla qualità dei medicinali e riguardo lo sviluppo di denominazioni comuni internazionali. Per l'UE, una delle principali sedi di cooperazione internazio-

nale multilaterale è la Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH), nella quale vengono riunite le autorità di regolamentazione dei medicinali e le industrie farmaceutiche di Europa, Giappone e Stati Uniti. L'ICH si occupa di coordinare pilastri fondamentali per l'approvazione e l'autorizzazione di nuovi medicinali come sicurezza, qualità ed efficacia. La Conferenza internazionale sulla coordinazione in ambito veterinario (VICH) è il consesso equivalente per i medicinali veterinari.

L'EMA e numerose autorità nazionali competenti sono inoltre coinvolte nella Convenzione per il riconoscimento reciproco delle ispezioni concernenti la fabbricazione dei prodotti farmaceutici, nonché nel regime di cooperazione in materia di ispezioni farmaceutiche (congiuntamente denominati PIC/S), creando così una stretta cooperazione internazionale tra le autorità di ispezione farmaceutica nel campo delle buone prassi di fabbricazione.

La cooperazione normativa e lo scambio di informazioni con le autorità di regolamentazione internazionali sono assicurati anche attraverso il consesso internazionale delle autorità di regolamentazione farmaceutica (International Pharmaceutical Regulators Forum, IPRF).

Di recente è stato istituito un forum strategico a livello di agenzie globali: la Coalizione internazionale delle autorità di regolamentazione dei medicinali (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA). L'ICMRA è un'entità volontaria di livello esecutivo, composta dalle autorità di regolamentazione dei medicinali di tutto il mondo, che fornisce coordinamento, difesa e leadership strategici.

È in vigore anche una serie di accordi di cooperazione bilaterale, che facilitano lo scambio di informazioni importanti sui medicinali tra le autorità di regolamentazione all'interno e all'esterno dell'UE.

Sostenere la scienza ai fini normativi al di fuori dell'UE: la procedura di cui all'articolo 58

Il CHMP può effettuare valutazioni scientifiche ed esprimere pareri in collaborazione con l'OMS unicamente a riguardo dei medicinali utilizzati al di fuori dell'UE. Nel valutare questi medicinali, il CHMP applica gli stessi rigorosi standard ai quali sono soggetti i farmaci destinati a essere utilizzati all'interno dell'UE. I medicinali ai quali è applicabile questa procedura, che deriva dall'articolo 58 del regolamento istitutivo dell'Agenzia, sono usati per prevenire o trattare malattie che hanno effetti sulla salute pubblica mondiale. In questo contesto sono inclusi i vaccini utilizzati nell'ambito del programma ampliato di vaccinazione dell'OMS o le malattie che vengono indicate come priorità per la salute pubblica, così come le malattie bersaglio dell'OMS quali HIV/AIDS, malaria o tubercolosi.

L'Unione europea: informazioni essenziali

L'Unione europea (UE) ha sviluppato un mercato unico attraverso un sistema standardizzato di leggi: le stesse norme e procedure armonizzate vengono applicate a tutti gli Stati membri in materia di autorizzazione dei medicinali e di sorveglianza sulla sicurezza degli stessi.



POPOLAZIONE
oltre 500 milioni



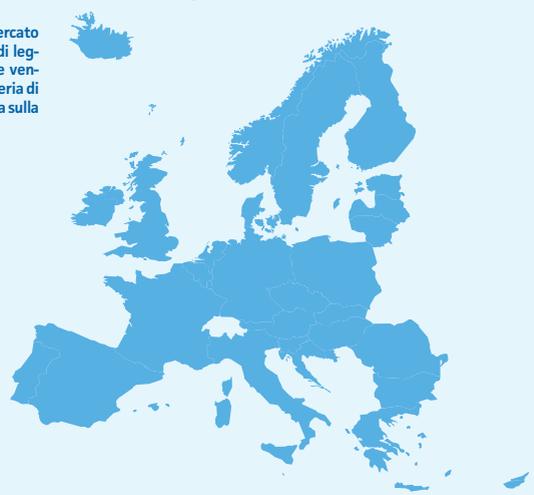
**AUTORITÀ DI
REGOLAMENTAZIONE
DEI MEDICINALI**
50+



PIL
12.900 bilioni di EURO



LINGUE UFFICIALI
24



L'adesione all'UE comporta un impegno ad applicare l'«acquis comunitario» (l'insieme degli orientamenti e della legislazione dell'UE) al fine di garantire che tutti gli Stati membri dell'UE operino nel rispetto delle stesse norme.

Stati Membri dell'UE: 28



Lo Spazio Economico Europeo (SEE) è composto dai 28 Stati membri dell'UE più:



2.5 Le azioni europee di contrasto a COVID-19 attraverso vaccini e farmaci

Fonte:

https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_en

A) La strategia per i vaccini COVID

La strategia della Commissione Europea per i vaccini COVID19 ha l'obiettivo di:

- aiutare le aziende a incrementare le loro capacità produttive e in tempi brevi;
- garantire forniture sufficienti per gli Stati membri attraverso accordi di **acquisto anticipato** con i produttori di vaccini;
- utilizzare la flessibilità delle norme per accelerare lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità dei vaccini.

Garantire dosi di vaccini e sostenere la vaccinazione nei Paesi dell'UE

La Commissione ha costruito un portafoglio diversificato di vaccini per i cittadini dell'UE a prezzi equi. Sono stati stipulati contratti con 8 promettenti sviluppatori di vaccini, assicurando un portafoglio fino a 4,2 miliardi di dosi: da dicembre 2020, la Commissione ha concesso sei autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate per il vaccino COVID-19: a BioNTech e Pfizer (21 dicembre 2020), Moderna (6 gennaio 2021), AstraZeneca (29 gennaio 2021), Johnson & Johnson (11 marzo 2021), Novavax (20 dicembre 2021) e Valneva (24 giugno 2022).

Le consegne di dosi di vaccino agli Stati membri sono aumentate costantemente dal dicembre 2020. La vaccinazione ha preso piede in tutta l'Unione Europea e a metà del 2022 l'86% della popolazione adulta dell'UE era vaccinata con almeno una dose. Con l'emergere di nuove varianti del coronavirus, la Commissione ha mobilitato fondi per la ricerca (anche attraverso Horizon Europe) e ha continuato a concludere accordi di acquisto anticipato per i richiami e l'adattamento dei vaccini alle nuove varianti.

Anticipare le minacce di nuove pandemie

La Commissione europea ha lanciato **l'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA)**, che mira a prevenire, individuare e rispondere rapidamente alle emergenze sanitarie. HERA è una risorsa condivisa e un centro di controllo della missione per gli Stati membri e le istituzioni dell'UE per preparare meglio l'UE alle minacce sanitarie transfrontaliere. Da un lato, HERA anticiperà le minacce e le potenziali crisi sanitarie, attraverso la raccolta di informazioni e la creazione delle necessarie capacità di risposta. Dall'altro, quando si verificherà un'emergenza, HERA garantirà lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di farmaci, vaccini e altre contromisure mediche (si veda oltre, capitolo 2.10 di questo volume).

Incremento della produzione

Il 4 febbraio 2021, la Commissione europea ha istituito una task force per sostenere l'aumento della capacità di produzione di vaccini contro la COVID-19 nell'UE, fungendo da sportello unico per i produttori che necessitano di supporto e per identificare e affrontare le criticità nella capacità di produzione e nelle catene di approvvigionamento.

Come risultati principali, la task force ha identificato e contribuito a rimuovere le strozzature nella produzione di vaccini nell'UE, mappandone le capacità di produzione in UE lungo tutta la catena di approvvigionamento e facilitando i partenariati per la produzione di vaccini e terapie. L'obiettivo è anche quello di garantire, in Europa, una sufficiente capacità produttiva a lungo termine, e di sostenere l'accesso ai vaccini e gli sforzi di condivisione degli stessi a livello globale.

Finanziata dal piano di lavoro annuale di HERA per il 2022, la Commissione, in collaborazione con l'Agenzia esecutiva europea per la salute e il digitale (HaDEA), ha lanciato EU FAB, con l'obiettivo di garantire il mantenimento di capacità produttive sufficienti e agili per diversi tipi di vaccini, che possono essere attivati rapidamente in caso di emergenza sanitaria. Un primo bando di gara è stato aperto il 3 giugno 2022, con un bilancio complessivo di 160 milioni di euro. Il bando era riservato ad Aziende Farmaceutiche o a Contract Manufacturing Organizations (CMO) che forniscono servizi di produzione ad altre aziende del settore farmaceutico, che abbiano sede e stabilimenti di produzione nell'UE o nei Paesi del SEE e abbiano una capacità produttiva sufficiente a garantire il numero di dosi necessarie.

Finanziamento della ricerca

Da gennaio 2020 la Commissione ha mobilitato più di 660 milioni di euro nell'ambito di Horizon 2020 per sviluppare vaccini, nuovi trattamenti, test diagnostici per prevenire la diffusione del coronavirus e curare le persone affette da COVID-19.

Garantire una risposta globale

Poiché una pandemia globale richiede una soluzione globale, la Commissione si impegna a garantire l'accesso universale ai vaccini COVID-19, anche nei Paesi a basso e medio reddito.

La Commissione europea e la Banca europea per gli investimenti sono ad esempio forti sostenitori di COVAX, lo strumento mondiale per l'accesso equo e universale ai vaccini COVID-19. Insieme agli Stati membri dell'UE, Team Europe ha finora impegnato oltre 3 miliardi di euro per il COVAX, il che fa dell'Unione Europea uno dei suoi maggiori donatori.

B) La strategia per i farmaci COVID

La Commissione europea ha integrato la strategia dell'UE per i vaccini con una strategia per i farmaci COVID. La strategia copre l'intero ciclo di vita dei farmaci: dalla ricerca, allo sviluppo e alla produzione fino all'approvvigionamento e alla distribuzione.

La strategia fa parte del progetto di creazione di una *Unione Europea della Salute*, in cui tutti i Paesi dell'UE si preparano e rispondono insieme alle crisi sanitarie e assicurano la disponibilità di forniture mediche accessibili e innovative, compresi i farmaci necessari per il trattamento della COVID-19. La strategia prevede azioni e obiettivi chiari, tra cui l'autorizzazione accelerata dei nuovi farmaci per il trattamento di COVID-19, investimenti per Ricerca, sviluppo e innovazione, e l'istituzione di un "*booster per l'innovazione terapeutica*" per sostenere i farmaci più promettenti, dalla ricerca preclinica all'autorizzazione alla commercializzazione. Si baserà sulle iniziative e sugli investimenti attuali nello sviluppo terapeutico, lavorando in stretta collaborazione con l'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA).

Fonte:
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_5366

Accesso e rapida approvazione delle sperimentazioni cliniche

Per migliorare l'accesso agli studi clinici e migliorarne le tempistiche di approvazione, sono previste alcune azioni specifiche:

- Investire nell'ambito del programma EU4Health per generare dati di sicurezza migliori e di alta qualità nelle sperimentazioni cliniche, che contribuiranno a produrre risultati solidi in modo tempestivo.
- Fornire ai Paesi dell'UE un sostegno finanziario nell'ambito del programma di lavoro EU4Health 2021 per valutazioni accelerate e coordinate che facilitino l'approvazione delle sperimentazioni cliniche.
- Esplorare le strategie migliori per sostenere gli sviluppatori di terapie, per costruire la capacità di produrre materiale di alta qualità per le sperimentazioni cliniche.
- Investire per mappare i farmaci e i diagnostici in sviluppo per analizzare le fasi di sviluppo, le capacità produttive e le catene di approvvigionamento.

Catena di approvvigionamento di farmaci

L'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) è stata istituita per migliorare la capacità dell'Europa di rispondere rapidamente a tali crisi e per rendere disponibili i vaccini ai cittadini europei. HERA vuole sostenere le capacità industriali europee leader a livello mondiale, e sta creando una rete di produttori di vaccini nell'UE e nel SEE per produrre rapidamente vaccini quando e dove necessario. I prossimi bandi di EU-FAB (organizzazione descritta nel capitolo precedente) potrebbero essere riservati ai farmaci.

Flessibilità normativa

Sviluppando approcci normativi flessibili per accelerare la valutazione EMA dei farmaci COVID-19 promettenti e sicuri (avviando rolling review periodiche dei farmaci promettenti).

Approvvigionamento e finanziamento congiunti

Avviando nuovi contratti per l'acquisto di farmaci autorizzati dall'EMA.

Cooperazione internazionale per rendere i farmaci disponibili a tutti

In particolar modo:

- Rafforzando l'impegno per il pilastro terapeutico di ACT-ACCELERATOR.
- Potenziando l'iniziativa "OPEN" per la collaborazione internazionale.

2.6 Horizon Europe

Fonte:
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_1122

Horizon Europe, il nono programma quadro europeo per la ricerca e l'innovazione (2021-2027), è uno degli strumenti chiave dell'Unione per guidare e accelerare la ripresa, la preparazione e la resilienza dell'Europa. Nel contesto di un nuovo Spazio Europeo della Ricerca e dell'innovazione, rafforzerà la base europea di conoscenze attraverso la ricerca di frontiera, stimolerà l'innovazione rivoluzionaria e sosterrà lo sviluppo e la dimostrazione di soluzioni innovative, contribuendo a ripristinare la leadership industriale comunitaria e l'autonomia strategica aperta. I cittadini e le imprese si aspettano che l'Unione guidi i percorsi di trasformazione in modo trasparente, efficace e inclusivo. Questo percorso si svolgerà all'interno di Horizon Europe e il suo piano strategico ne sarà la mappa.

Il Programma ha una durata di sette anni – corrispondente al bilancio di lungo termine dell'UE – e una dotazione finanziaria complessiva di 95,5 miliardi di euro (a prezzi correnti), cifra che include i 5,4 miliardi destinati al piano per la ripresa Next Generation EU. **È il più vasto programma di ricerca e innovazione transnazionale al mondo.**

Horizon Europe finanzia attività di ricerca e innovazione – o attività di sostegno a R&I – e lo fa principalmente attraverso inviti a presentare proposte (*call for proposals*) aperti e competitivi. Il Programma è attuato direttamente dalla Commissione europea (*gestione diretta*). Le attività di ricerca e innovazione finanziate da Horizon Europe devono **concentrarsi esclusivamente su applicazioni civili**.

Il piano strategico di Horizon Europe definisce gli orientamenti strategici per gli investimenti europei in ricerca e innovazione nel periodo 2021-2027 e funge da bussola per rimanere in linea con le priorità politiche della Commissione, con particolare attenzione a un'Europa verde e neutrale dal punto di vista dell'impatto su clima e ambiente, adatta all'era digitale, in cui l'economia lavora per i cittadini. L'obiettivo è garantire un'interfaccia efficace tra le priorità politiche dell'UE, le attività del programma e, in ultima analisi, i progetti di ricerca e innovazione finanziati da Horizon Europe. In questo modo si stimoleranno gli investimenti in ricerca e innovazione laddove sono necessari e, soprattutto, si favoriranno gli investimenti in ricerca e innovazione.

Ecco i principali obiettivi di Horizon Europe:

- **promuovere un'autonomia strategica aperta guidando lo sviluppo di tecnologie digitali, abilitanti ed emergenti, settori e catene di valore chiave per accelerare e guidare la transizione digitale e verde attraverso tecnologie e innovazioni incentrate sull'essere umano;**
- **ripristinare gli ecosistemi e la biodiversità in Europa e gestire in modo sostenibile le risorse naturali per garantire la sicurezza alimentare e un ambiente pulito e sano;**
- **fare dell'Europa la prima economia circolare, climaticamente neutrale e sostenibile abilitata dal digitale, attraverso la trasformazione dei suoi sistemi di mobilità, energia, costruzione e produzione;**
- **creare una società europea più resiliente, inclusiva e democratica, preparata e reattiva alle minacce e ai disastri; affrontare le disuguaglianze e fornire un'assistenza sanitaria di alta qualità, nonché mettere tutti i cittadini in condizione di agire nella transizione verde e digitale.**

Struttura di Horizon Europe (fonte: APRE)

HORIZON EUROPE - LA STRUTTURA		
PILASTRO 1 - EXCELLENT SCIENCE	PILASTRO 2 - SFIDE GLOBALI E COMPETITIVITÀ INDUSTRIALE EUROPEA	PILASTRO 3 - INNOVATIVE EUROPE
European Research Council	Cluster 1 - Salute	European Innovation Council (EIC)
Marie Skłodowska Curie Actions (MSCA)	Cluster 2 - Cultura, Creatività e Società	Ecosistemi di Innovazione
Research Infrastructures	Cluster 3 - Sicurezza Civile per la società	Istituto europeo di Innovazione e Tecnologia (EIT)
	Cluster 4 - Digitale, Industria e Spazio	
	Cluster 5 - Clima, Energia e Mobilità	
	Cluster 6 - Prodotti alimentari, Bioeconomia, Risorse Naturali, Agricoltura e Ambiente	
	Joint Research Center	
AMPLIARE LA PARTECIPAZIONE E CONSOLIDARE LO SPAZIO EUROPEO DELLA RICERCA		
Ampliare la partecipazione e diffondere l'eccellenza	Sistemi europei di R&I	

Il Cluster Salute di Horizon Europe

Il Cluster 1 (Salute) è stato disegnato per aumentare l'autonomia dell'Europa nell'erogazione dell'assistenza sanitaria contribuendo a strumenti, tecnologie e soluzioni digitali più sicure, affidabili, efficaci ed efficienti, accessibili ed economicamente vantaggiose per migliorare la promozione della salute (personalizzata) e la prevenzione delle malattie, la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio per ottenere migliori risultati in termini di salute e benessere, integrando le persone nella progettazione e nel processo decisionale, sulla base dei risultati attesi per la salute e dei potenziali rischi connessi. Contribuirà inoltre a creare nell'UE un'industria della salute più competitiva e sostenibile, garantendo la leadership europea nelle tecnologie sanitarie innovative e un'autonomia strategica aperta nelle forniture mediche essenziali e nelle tecnologie digitali, contribuendo alla creazione di posti di lavoro e alla crescita economica, in particolare dell'industria e delle piccole e medie imprese (PMI).

Le azioni di ricerca e innovazione nell'ambito di questo cluster saranno fondamentali per affrontare queste sfide legate alla salute, facendo progredire le conoscenze e le capacità, migliorando la nostra comprensione della salute e delle malattie, sviluppando soluzioni.

Fonte:

Commissione
Europea -
Direttorato Ricerca e
Innovazione: [https://
efmc.eu/new-role-
clusters-horizon-
europe/](https://efmc.eu/new-role-clusters-horizon-europe/)

Si veda anche:

[https://
horizoneurope.
apre.it/struttura-
e-programmi/
global-challenges-
european-industrial-
competitiveness/
cluster-1/](https://horizoneurope.apre.it/struttura-e-programmi/global-challenges-european-industrial-competitiveness/cluster-1/)

Di seguito le sei "destinations" del Cluster Health

Destination #1 - STAYING HEALTHY IN A RAPIDLY CHANGING SOCIETY

Si concentra sulle principali sfide sociali delineate a livello europeo: dieta alimentare e obesità, invecchiamento e cambiamento demografico, salute mentale, empowerment digitale nell'alfabetizzazione sanitaria e prevenzione personalizzata. Per il 2022 richiede anche proposte progettuali per migliorare la disponibilità e l'uso di strumenti di intelligenza artificiale (AI) per prevedere il rischio di insorgenza e progressione delle malattie croniche.

Destination #2 - LIVING AND WORKING IN A HEALTH-PROMOTING ENVIRONMENT

Mira a colmare le lacune di conoscenza nella comprensione degli impatti sulla salute e sul benessere dei fattori di rischio ambientali, occupazionali e socioeconomici a più alto impatto sociale, come l'inquinamento atmosferico interno ed esterno, i prodotti chimici, radiazioni non ionizzanti (campi elettromagnetici), urbanizzazione, cambiamenti climatici e altre trasformazioni ambientali, disuguaglianze socioeconomiche e ambienti di lavoro in trasformazione.

Destination #3 - TACKLING DISEASES AND REDUCING DISEASE BURDEN

Mira a contribuire alla lotta contro il cancro e ad altre malattie non trasmissibili, ad una migliore diagnosi e cura delle malattie rare, alla risposta e sorveglianza delle minacce per la salute e delle epidemie, alla riduzione del numero di infezioni resistenti agli antimicrobici, al miglioramento dei tassi di vaccinazione.

Destination #4 - LENSURING ACCESS TO INNOVATIVE, SUSTAINABLE AND HIGH-QUALITY HEALTH CARE

Le attività di R&I finanziate si propongono di sostenere i sistemi sanitari nella loro trasformazione per garantire un accesso equo a servizi sostenibili e di alta qualità per tutti i cittadini. Sostiene lo sviluppo di soluzioni scalabili innovative, fattibili, implementabili e finanziariamente solide nelle varie dimensioni dei sistemi sanitari e assistenziali ed intende fornire ai decisori politici prove, metodi, strumenti e tecnologie da adottare nei rispettivi sistemi sanitari e assistenziali.

Destination #5 - UNLOCKING THE FULL POTENTIAL OF NEW TOOLS, TECHNOLOGIES AND DIGITAL SOLUTIONS FOR A HEALTHY SOCIETY

Promuove lo sviluppo di strumenti, tecnologie e soluzioni digitali per trattamenti, farmaci, dispositivi medici e migliori risultati di salute, prendendo in considerazione sicurezza, efficacia, adeguatezza, accessibilità, valore aggiunto comparativo e sostenibilità fiscale, nonché questioni di etica e di natura giuridica e normativa.

Destination #6 - MAINTAINING AN INNOVATIVE, SUSTAINABLE AND GLOBALLY COMPETITIVE HEALTH-RELATED INDUSTRY

Sostiene la produzione di farmaci ponendo particolare attenzione al rispetto degli obiettivi di sostenibilità enunciati dal Green Deal europeo. Intende supportare lo sviluppo di metodologie, linee guida, standard per soluzioni e interventi digitali conformi al regolamento sulla protezione dei dati (GDPR) nella pratica sanitaria, compresa l'interoperabilità, la sicurezza informatica e la riservatezza dei dati.

È difficile elencare gli innumerevoli argomenti di ricerca sulla salute che Horizon Europe mette a bando ogni due anni. Di seguito sono riportati gli argomenti (call for proposal) contenuti nell'ultimo Work Plan (2023-2024), designato da una commissione composta dai rappresentanti dei 27 Stati membri), divisi per "destinations" cioè per gli obiettivi del cluster salute:

Fonte:
European
Commission.
Directorate for
Research and
Innovation)

Destination #1 - STAYING HEALTHY IN A RAPIDLY CHANGING SOCIETY

- » The Silver Deal - Person-centred health and care in European regions
- » Towards a holistic support to children and adolescents' health and care provisions in an increasingly digital society
- » Personalised prevention of non-communicable diseases - addressing areas of unmet needs using multiple data sources

Destination #2 - LIVING AND WORKING IN A HEALTH-PROMOTING ENVIRONMENT

- » Planetary health: understanding the links between environmental degradation and health impacts
- » Evidence-based interventions for promotion of mental and physical health in changing working environments (post-pandemic workplaces)
- » Health impacts of endocrine-disrupting chemicals: bridging science-policy gaps by addressing persistent scientific uncertainties
- » Global coordination of exposome research
- » The role of environmental pollution in non-communicable diseases: air, noise and light and hazardous waste pollution

Destination #3 - TACKLING DISEASES AND REDUCING DISEASE BURDEN

- » Novel approaches for palliative and end-of-life care for non-cancer patients
- » Interventions in city environments to reduce risk of non-communicable disease (Global Alliance for Chronic Diseases - GACD)
- » Pandemic preparedness and response: Broad spectrum anti-viral therapeutics for infectious diseases with epidemic potential
- » Pandemic preparedness and response: Sustaining established coordination mechanisms for European adaptive platform trials and/or for cohort networks
- » Towards structuring brain health research in Europe
- » Relationship between infections and non-communicable diseases
- » Pandemic preparedness and response: Understanding vaccine induced-immunity
- » Pandemic preparedness and response: Immunogenicity of viral proteins of viruses with epidemic and pandemic potential
- » European Partnership on Rare Diseases
- » Comparative effectiveness research for healthcare interventions in areas of high public health need
- » Pandemic preparedness and response: Adaptive platform trials for pandemic preparedness
- » Validation of fluid-derived biomarkers for the prediction and prevention of brain disorders
- » Tackling high-burden for patients, under-researched medical conditions
- » Pandemic preparedness and response: Maintaining the European partnership for pandemic preparedness
- » Pandemic preparedness and response: Host-pathogen interactions of infectious diseases with epidemic potential
- » European Partnership: One Health Anti-Microbial Resistance

Destination #4 - ENSURING ACCESS TO INNOVATIVE, SUSTAINABLE AND HIGH-QUALITY HEALTH CARE

- » Maintaining access to regular health and care services in case of cross-border emergencies
- » Resilience and mental wellbeing of the health and care workforce
- » Environmentally sustainable and climate neutral health and care systems
- » European Partnership on Personalised Medicine
- » Access to health and care services for people in vulnerable situations

Destination #5 - UNLOCKING THE FULL POTENTIAL OF NEW TOOLS, TECHNOLOGIES AND DIGITAL SOLUTIONS FOR A HEALTHY SOCIETY

- » Clinical trials of combined Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)
- » Integrated, multi-scale computational models of patient patho-physiology ('virtual twins') for personalised disease management
- » Better integration and use of health-related real-world and research data, including genomics, for improved clinical outcomes
- » Harnessing the potential of real-time data analysis and secure Point-of-Care computing for the benefit of person-centred health and care delivery
- » Pandemic preparedness and response: In vitro diagnostic devices to tackle cross-border health threats
- » Developing a Data Quality and Utility Label for the European Health Data Space
- » Innovative non-animal human-based tools and strategies for biomedical research
- » Bio-printing of living cells for regenerative medicine

Destination #6 - MAINTAINING AN INNOVATIVE, SUSTAINABLE AND GLOBALLY COMPETITIVE HEALTH INDUSTRY

- » Supporting the uptake of innovative Health Technology Assessment (HTA) methodology and advancing HTA expertise across EU
- » Expanding the European Electronic Health Record exchange Format to improve interoperability within the European Health Data Space
- » Modelling and simulation to address regulatory needs in the development of orphan and paediatric medicines
- » Mapping the hurdles for the clinical applications of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)
- » Development and harmonisation of methodologies for assessing digital health technologies in Europe
- » Developing EU methodological frameworks for clinical/performance evaluation and post-market clinical/performance follow-up of medical devices and in vitro diagnostic medical devices (IVDs)
- » Gaining experience and confidence in New Approach Methodologies (NAM) for regulatory safety and efficacy testing – coordinated training and experience exchange for regulators

Di alcuni specifici strumenti di Horizon Europe e della Commissione Europea si parlerà in capitoli successivi di questo volume (Partnerships, il Programma Europeo contro il Cancro e la Mission Cancer).

2.7 Le Partnership Europee di Horizon Europe

Fonte:

https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe/european-partnerships-horizon-europe/health_en

I Partenariati europei per la salute rappresentano altri strumenti previsti nell'ambito di Horizon Europe. L'obiettivo dei partenariati europei tra UE e i Paesi associati, il settore privato, le fondazioni e altre parti interessate è quello di affrontare alcune importanti sfide globali.

Di seguito, i partenariati disegnati all'interno di Horizon Europe:

PARTENARIATO EUROPEO PER LA SALUTE GLOBALE - EUROPEAN PARTNERSHIP FOR GLOBAL HEALTH (EDCTP 3)

Il partenariato mira a fornire nuove soluzioni per ridurre l'onere delle malattie infettive nell'Africa subsahariana, e a rafforzare le capacità di ricerca per la preparazione e la risposta alle malattie infettive riemergenti nell'Africa subsahariana e nel mondo.

IMPRESA COMUNE PER L'INIZIATIVA SANITARIA INNOVATIVA - INNOVATIVE HEALTH INITIATIVE JOINT UNDERTAKING (IHI JU)

Il partenariato intende

- contribuire a creare un ecosistema di ricerca e innovazione sanitaria a livello europeo che faciliti la traduzione delle conoscenze scientifiche in innovazioni;
- promuovere lo sviluppo di innovazioni sicure, efficaci, incentrate sulle persone ed efficienti in termini di costi, che rispondano a esigenze strategiche di salute pubblica non soddisfatte;
- guidare l'innovazione sanitaria intersettoriale per un'industria sanitaria europea competitiva a livello globale.

Coprirà l'intero continuum di cure, dalla prevenzione e dalla diagnostica al trattamento e alla gestione della malattia. L'IHI è il successore dell'Innovative Medicines Initiative (IMI), la più grande collaborazione pubblico-privata al mondo nel campo delle scienze della vita. Di questo si parlerà in un paragrafo successivo di questo capitolo.

PARTENARIATO EUROPEO PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI DERIVANTI DALLE SOSTANZE CHIMICHE - EUROPEAN PARTNERSHIP FOR THE ASSESSMENT OF RISK FROM CHEMICALS (PARC)

PARC è un partenariato cofinanziato da Horizon Europe, con un budget totale di 400 milioni di euro per 7 anni a partire da maggio 2022. L'obiettivo del partenariato è quello di istituire un programma di ricerca e innovazione a livello europeo che supporti le autorità e i processi di valutazione/gestione del rischio chimico dell'UE e a livello nazionale con nuovi dati, conoscenze, metodi e competenze per affrontare le sfide attuali, emergenti e inedite in materia di sicurezza chimica. In linea con l'ambizione di **Green Deal** di un ambiente privo di sostanze tossiche e con la Strategia chimica per la sostenibilità, la partnership faciliterà la transizione verso la prossima generazione di valutazione del rischio per proteggere meglio la salute umana e l'ambiente.

PARTENARIATO EUROPEO PER LA RICERCA SANITARIA - ERA FOR HEALTH RESEARCH

La salute è un settore in cui, dal 2003, diversi progetti pilota hanno sviluppato un sano ecosistema di partenariati pubblico-pubblico: nel più ampio *Spazio Europeo della Ricerca (SER)*, infatti, circa l'80% di tutti gli investimenti nazionali nella ricerca pubblica sono effettuati da circa 15 finanziatori della ricerca, tra cui la Commissione europea.

Esiste, in questo contesto, un'inutile duplicazione di procedure, e, in alcuni casi, una diversificazione dei criteri. Questo partenariato sarà una piattaforma strumentale per una programmazione congiunta e flessibile dei programmi di ricerca, coordinando efficacemente la maggior parte di queste organizzazioni di finanziamento, compresi la maggior parte dei piccoli finanziatori della ricerca dell'UE.

PARTENARIATO EUROPEO PER LA TRASFORMAZIONE DEI SISTEMI SANITARI E ASSISTENZIALI - EUROPEAN PARTNERSHIP ON TRANSFORMING HEALTH AND CARE SYSTEMS (THCS)

Il partenariato si propone di contribuire alla transizione verso sistemi sanitari e assistenziali più sostenibili, resilienti, innovativi e di qualità incentrati sulle persone. Metterà in comune una massa critica di risorse scientifiche europee, nazionali, regionali e internazionali per affrontare in modo più efficiente sfide simili che i sistemi sanitari e assistenziali devono affrontare in Europa e altrove.

Il partenariato, inoltre, faciliterà lo scambio di informazioni e di buone pratiche tra i Paesi, fornirà orientamenti e strumenti solidi, metterà in rete gli attori istituzionali e coinvolgerà gli ecosistemi sanitari e assistenziali regionali.

Di conseguenza, le evidenze rilevanti per il contesto risponderanno alle esigenze dei sistemi sanitari e assistenziali nazionali/regionali, facilitando il trasferimento e l'adozione di innovazioni tecnologiche, di servizio e organizzative, nonché di politiche più efficaci.

PARTENARIATO EUROPEO PER LA MEDICINA PERSONALIZZATA - EUROPEAN PARTNERSHIP FOR PERSONALISED MEDICINE

Il partenariato mira a coordinare e promuovere la ricerca nel settore della medicina personalizzata tra l'UE, i suoi Paesi e le diverse regioni.

Gli obiettivi principali saranno:

- **garantire una più rapida adozione dei risultati della ricerca e dell'innovazione nella pratica clinica, assicurando la posizione dell'Europa nell'offerta di assistenza sanitaria all'avanguardia;**
- **facilitare il passaggio da un approccio "unico" a un approccio che tenga conto delle differenze individuali e che utilizzi meglio i dati che si accumulano per gestire la salute, le patologie e la predisposizione ad esse;**
- **contribuire a sistemi sanitari più sostenibili e all'indipendenza nell'assistenza sanitaria ad alta intensità di dati.**

PARTENARIATO EUROPEO SULLE MALATTIE RARE - EUROPEAN PARTNERSHIP ON RARE DISEASES

Il partenariato coordinerà i programmi di ricerca e innovazione nazionali, locali ed europei, combinando il finanziamento della ricerca e l'attuazione di attività di supporto alla ricerca come la formazione, le infrastrutture di accesso ai dati, gli standard dei dati, ecc ecc. L'obiettivo principale è migliorare la vita dei pazienti affetti da malattie rare, sviluppando diagnosi e trattamenti per tali disturbi attraverso programmi di ricerca e innovazione multidisciplinari, realizzati con il contributo di tutte le parti interessate. Ciò aumenterà l'impatto e l'adozione dei risultati della ricerca, nonché la visibilità della leadership dell'UE nella ricerca sulle malattie rare.

PARTENARIATO EUROPEO ONE HEALTH /AMR RESISTENZA ANTIMICROBICA - EUROPEAN PARTNERSHIP FOR ONE HEALTH/AMR ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR)

Il partenariato mira a coordinare e allineare le attività e i finanziamenti tra i Paesi e con la Commissione. Inoltre, faciliterà la coerenza nazionale tra i diversi servizi e Ministeri responsabili dei vari aspetti della resistenza antimicrobica (ad esempio, salute umana, agricoltura, ambiente, industria, finanze). L'obiettivo principale è quello di contribuire al raggiungimento degli obiettivi del **Piano d'azione europeo per una sola salute contro la resistenza antimicrobica** e del **Piano d'azione globale dell'OMS sulla resistenza antimicrobica**.

PARTENARIATO EUROPEO SULLA PREPARAZIONE ALLE PANDEMIE - EUROPEAN PARTNERSHIP ON PANDEMIC PREPAREDNESS

La pandemia COVID-19 ha rivelato la necessità di un'azione dell'UE meglio coordinata per rispondere alle emergenze sanitarie. Questo partenariato mira a migliorare la preparazione dell'UE a prevedere, prevenire e rispondere alle minacce sanitarie infettive emergenti, coordinando meglio i finanziamenti per la ricerca e l'innovazione a livello UE, nazionale e regionale, verso obiettivi concordati congiuntamente, realizzando un'agenda strategica per la ricerca e l'innovazione (SRIA) concordata. Il partenariato contribuirà a costruire uno Spazio Europeo della Ricerca (SER) coerente, che consenta agli Stati membri e alla Commissione europea di sostenere rapidamente e congiuntamente la ricerca e l'innovazione nella preparazione alle pandemie.

2.8 Europe Beating Cancer Plan e la Cancer Mission

Fonte:
Commissione
Europea.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf

Nel 2020, a 2,7 milioni di persone nell'Unione Europea è stata diagnosticata la malattia e altri 1,3 milioni hanno perso la vita a causa di essa¹. Il cancro è una diagnosi individuale che ha un impatto importante sui pazienti, ma anche sulle vite dei loro familiari e amici.

Oggi l'Europa rappresenta un decimo della popolazione mondiale, ma un quarto dei casi di cancro nel mondo. Se non si interviene in modo decisivo, le vite perse a causa del cancro nell'UE sono destinate ad aumentare di oltre il 24% entro il 2035, diventando la principale causa di morte nell'UE. Si stima che l'impatto economico complessivo del cancro in Europa superi i 100 miliardi di euro all'anno. Inoltre, la pandemia COVID-19 ha avuto un forte impatto sulle cure oncologiche, interrompendo la prevenzione e il trattamento, ritardando la diagnosi e la vaccinazione e compromettendo l'accesso ai farmaci. Dall'inizio della pandemia, il numero di diagnosi di cancro è diminuito, lasciando presagire un futuro aumento dei casi.

L'UE lavora da decenni alla lotta contro il cancro e le sue azioni, ad esempio per il controllo del tabacco e la protezione dalle sostanze pericolose, hanno salvato e prolungato vite umane. Tuttavia, l'ultimo piano d'azione europeo contro il cancro è stato elaborato all'inizio degli anni '90 e da allora il mondo ha visto grandi progressi nel trattamento del cancro. La medicina personalizzata - adattata alle situazioni e alle esigenze individuali - ha cambiato radicalmente la prognosi dei pazienti. Nel frattempo, la ricerca e l'innovazione, come le tecnologie mRNA³, insieme alle tecnologie digitali, hanno fatto progredire notevolmente la nostra comprensione dell'insorgenza e della progressione del cancro, della prevenzione e della diagnosi.

L'Europa ha urgentemente bisogno di un rinnovato impegno per la prevenzione, il trattamento e la cura del cancro che riconosca le crescenti sfide e le opportunità per superarle, compresi gli sviluppi nell'assistenza oncologica. Abbiamo bisogno di un approccio che coinvolga tutti i governi, che si concentri sul paziente e massimizzi il potenziale delle nuove tecnologie e delle nuove conoscenze, che rafforzi la cooperazione e le opportunità di valore aggiunto per l'UE, che elimini le disuguaglianze nell'accesso alla conoscenza, alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura del cancro e che offra ai pazienti risultati migliori in termini di salute.

Il Piano europeo per la lotta contro il cancro è la risposta dell'UE a queste esigenze. Riflette un impegno politico a non lasciare nulla di intentato per agire contro il cancro. Mobilitando il potere collettivo dell'UE per guidare il cambiamento a beneficio dei nostri cittadini, il Piano contro il cancro contiene azioni concrete e ambiziose che sosterranno, coordineranno e integreranno gli sforzi degli Stati membri per ridurre le sofferenze causate dal cancro. Esso segna l'inizio di una nuova era nella prevenzione e nella cura del cancro, in cui i pazienti hanno accesso a screening di alta qualità, a trattamenti e alle più recenti tecnologie all'avanguardia, con un sostegno a livello dell'UE che consente la scalabilità e la specializzazione, nel pieno rispetto delle responsabilità degli Stati membri in materia di politica sanitaria⁴. In questo modo, il programma risponde agli orientamenti politici della Presidente della Commissione von der Leyen. È anche una risposta diretta alle richieste forti e chiare del Parlamento europeo di intervenire in questo settore.

L'obiettivo del Piano europeo per la lotta contro il cancro è quello di affrontare l'intero percorso della malattia. È strutturato intorno a quattro aree d'azione chiave in cui l'UE può apportare il massimo valore aggiunto: (1) prevenzione; (2) diagnosi precoce; (3) diagnosi e trattamento; (4) qualità della vita dei pazienti e dei sopravvissuti al cancro.

Nei prossimi anni si concentrerà sulla ricerca e sull'innovazione, sfrutterà il potenziale offerto dalla digitalizzazione e dalle nuove tecnologie e mobilerà strumenti finanziari per sostenere gli Stati membri.

Con i suoi obiettivi politici, sostenuti da dieci iniziative faro e da molteplici azioni di supporto, il Piano sul cancro aiuterà gli Stati membri a invertire la tendenza contro il cancro. Permetterà di condividere competenze e risorse in tutta l'UE, sostenendo i Paesi, le regioni e le città con minori conoscenze e capacità. Aiuterà i ricercatori a scambiare risultati tra piccoli e grandi Stati membri e ad avere accesso a dati sanitari cruciali sulle potenziali cause del cancro e sui trattamenti promettenti. Il personale medico e gli ospedali potranno attingere a un patrimonio di informazioni condivise. In definitiva, i pazienti di tutta l'UE potranno beneficiare di cure e trattamenti migliori.

Il Piano europeo per la lotta contro il cancro è un pilastro fondamentale di un'Unione sanitaria europea più forte e di un'UE più sicura, meglio preparata e più resistente. Esso delinea azioni concrete per mitigare l'impatto della pandemia COVID-19 sull'assistenza oncologica e sostenere i miglioramenti strutturali per un percorso oncologico più sostenibile. Inoltre, il nuovo e ambizioso programma EU4Health e altri strumenti dell'UE forniranno un sostanziale sostegno finanziario con 4 miliardi di euro agli Stati membri nei loro sforzi per rendere i loro sistemi sanitari più solidi e più capaci di affrontare il cancro.

La pandemia COVID-19 e l'esperienza dello sviluppo del vaccino ci hanno chiaramente dimostrato che quando ci uniamo, quando mettiamo insieme i nostri sforzi e le nostre risorse, è possibile compiere progressi senza precedenti. È necessario il potere di convocazione unico dell'UE, fissare obiettivi, stabilire scadenze chiare, impegnare i finanziamenti necessari e collegare gli attori principali attraverso partenariati efficaci. Applicando questo approccio al cancro si possono ottenere risultati efficaci. Lavorando in squadra e combinando gli sforzi a livello nazionale e comunitario, possiamo superare le debolezze individuali, ridurre la frammentazione e fornire una risposta più efficace e più equa al cancro. La forza e il successo devono basarsi anche sul coinvolgimento e la comunicazione con il pubblico in generale per sostenere i nostri sforzi congiunti. Riconoscendo il valore delle partnership, il Piano per il cancro si basa su un approccio multi-stakeholder del tipo "Salute in tutte le politiche" ed è il risultato di un ampio processo di consultazione. Riflette le opinioni dei gruppi di interesse e dei pazienti, del Parlamento europeo e degli Stati membri.

Un'ampia gamma di politiche dell'UE sosterrà il Piano contro il cancro con la digitalizzazione, la ricerca e l'innovazione come punto di partenza per un nuovo approccio alla cura del cancro nell'UE. Le azioni si estenderanno a tutte le aree politiche, dall'occupazione, all'istruzione, alla politica sociale e all'uguaglianza, passando per il marketing, l'agricoltura, l'energia, l'ambiente e il clima, fino ai trasporti, alla politica di coesione e alla fiscalità. Ciò consentirà al Piano contro il cancro di affrontare i tumori nelle scuole e nei luoghi di lavoro, nei laboratori di ricerca, nelle città e nelle comunità rurali, utilizzando l'innovazione, le scelte salutari e il miglioramento dell'ambiente. La cooperazione sarà portata avanti anche a livello internazionale, nell'ambito del quadro di cooperazione stabilito con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e della collaborazione di lunga data con la sua Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro.

Soprattutto, il Piano europeo per la lotta contro il cancro pone al centro gli interessi e il benessere dei pazienti, delle loro famiglie e della popolazione in generale, in ogni fase del processo.

Quanto più conosciamo i processi biologici, i fattori di rischio e i determinanti della salute alla base del cancro, tanto più efficacemente possiamo prevenirlo, individuarlo, diagnosticarlo e curarlo. La ricerca sul cancro, l'innovazione e le nuove tecnologie possono salvare delle vite; ma per salvare il maggior numero possibile di vite, le nuove conoscenze devono essere condivise il più possibile, in modo che le autorità sanitarie e le altre parti interessate possano tradurle in azioni concrete. Negli ultimi 20 anni abbiamo compiuto enormi progressi scientifici. La nostra comprensione del ruolo della genetica e della genomica e delle differenze di genere nel cancro è aumentata enormemente, così come la digitalizzazione e la crescente potenza degli strumenti analitici informatici.

La combinazione intelligente di dati sanitari e nuove tecnologie consente lo sviluppo esponenziale della medicina personalizzata, che diventa uno strumento potente per affrontare il cancro attraverso strategie di prevenzione e trattamento su misura, in modo che i pazienti ricevano le terapie che funzionano meglio per loro, senza sprecare denaro in trattamenti di prova ed errori.

Sulla base di quanto già realizzato dall'UE, dagli Stati membri, dagli operatori sanitari, dall'industria e dalle organizzazioni di pazienti, il Piano europeo per la lotta contro il cancro sfrutterà il notevole potenziale delle nuove tecnologie e dei progressi scientifici, comprese le conoscenze sulle comorbidità e sulle scienze sociali e comportamentali, per affrontare meglio il cancro lungo l'intero percorso della malattia attraverso le sue iniziative e azioni faro. L'UE si trova in una posizione unica per massimizzare questo potenziale mettendo in comune competenze scientifiche, conoscenze, dati e potenza di calcolo per sviluppare soluzioni innovative e personalizzate a beneficio dei pazienti oncologici.

L'intensificazione degli sforzi di ricerca e innovazione ci consentirà di comprendere meglio i fattori di rischio del cancro e di migliorare diagnosi, terapie, trattamenti e politiche di prevenzione. Diverse iniziative chiave a livello europeo contribuiranno a questo obiettivo.

La Missione sul cancro, prevista nell'ambito di Horizon Europe (si veda oltre), sarà una componente importante dell'investimento dell'UE nella ricerca e nell'innovazione sul cancro. Approfondirà la nostra comprensione della complessità del cancro. Attingendo alla ricerca e all'innovazione, alla sanità pubblica e allo sviluppo delle politiche, informerà molte delle azioni chiave del Piano sul cancro e fornirà soluzioni per i pazienti, compresi quelli con comorbidità.

ACTIONS	TIMETABLE
A modern approach to cancer: new technologies, research and innovation at the service of patient-centred cancer prevention and CARE	
Knowledge Centre on Cancer: better coordination of scientific and technical related initiatives at UE level.	2021-2022
European Cancer Imaging Initiative: innovative solutions for greater accuracy and reliability in diagnostic imaging.	2022
Saving lives through sustainable cancer prevention	
Vaccinate at least 90% of girls and a significant increase of boys against human papillomaviruses by 2030 with support from EU funds and investment in infrastructure.	2021-2030
Improving early detection of cancer	
EU Cancer Screening Scheme: including updating Recommendations on screening and new Guidelines and Quality Assurance schemes.	2022-2025
Ensuring access to high standards in cancer diagnosis and treatment	
EU Network linking recognised National Comprehensive Cancer Centres in all Member States by 2025	2021-2025
Cancer Diagnostic and Treatment for All initiative: access to innovative cancer diagnosis and treatments.	2021-2025
European Initiative to Understand Cancer (UNCAN.eu): planned under the foreseen Mission Cancer, to help identify individuals at high risk from common cancers.	2021-2025
Improving the quality of life for cancer patients and survivor	
Better life for cancer patients initiative: Cancer Survivor Smart-Card and European Cancer Patient Digital Centre.	2021-2023
Reducing cancer inequalities across the EU	
Cancer Inequalities Registry: reducing inequalities between Member States and regions.	2021-2022
Putting childhood cancer under the spotlight	
Helping Children with Cancer Initiative, including EU Network of Youth Cancer Survivor	2021-2023

Fonte:

https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/wp-call/2023-2024/wp-12-missions_horizon-2023-2024_en.pdf

https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe/eu-missions-horizon-europe/eu-mission-cancer_en

Fig. 2.8.1: le linee d'azione del Piano Europeo contro il cancro (Fonte: Commissione Europea)

Il Piano Europeo contro il cancro lavora in stretto coordinamento con la Mission Cancer di Horizon Europe. Il programma Horizon Europe investirà infatti 378,2 milioni di euro in finanziamenti per sostenere l'attuazione della missione.

Sia il Piano d'azione contro il cancro sia la Cancer Mission rappresentano una straordinaria occasione, non solo per i centri di ricerca europei, ma anche per l'industria farmaceutica europea ed italiana. La mission, più orientata alla ricerca, lavorerà sugli seguenti ambiti:

- Attuare un'**agenda strategica di ricerca e innovazione** per comprendere e curare meglio il cancro.
- **Migliorare la qualità della vita** dei pazienti e delle loro famiglie.
- Istituire una **collaborazione** di alto livello all'interno della **comunità oncologica**.
- Sostenere una **rete di infrastrutture globali contro il cancro**.
- Istituire la **piattaforma UE UNderstanding CANcer** (UNCAN.eu).
- Creare il **Centro digitale europeo dei pazienti oncologici**.



Fig. 2.8.2: i "pilastri" su cui si basa Cancer Mission

Di seguito, le principali azioni operative prodotte dalla Mission Cancer

Fonte:
Commissione
Europea, Dipartimento
Ricerca e Innovazione

MESSAGGI PRINCIPALI PER AREA D'AZIONE		
CAPIRE	PREVENIRE	TRATTARE
<p>Per sconfiggere il cancro è necessario un approccio globale: comprendere il legame tra l'ambiente e la salute in generale</p> <p>Risparmiare tempo ottimizzando le pratiche e le risorse attuali; dovrebbe essere alla base della missione.</p> <p>Comprendere meglio i pazienti e il loro percorso oncologico.</p> <p>Sensibilizzare ed educare il grande pubblico sul cancro, sulla salute, sull'ambiente e sui fattori di rischio. Più il pubblico conosce il cancro, più è facile per i pazienti affrontare il trattamento e la guarigione</p> <p>L'UE è vista come una fonte affidabile di informazioni e di standardizzazione delle informazioni per i cittadini.</p>	<p>Aumentare la consapevolezza del cancro e dei suoi rischi, ma correggere la percezione che il cancro sia mortale, in quanto ciò compromette i comportamenti legati alla salute e la partecipazione agli screening.</p> <p>Sia i governi che i cittadini hanno un ruolo. I governi e TUE devono garantire la riduzione dei rischi ambientali e il rispetto delle linee guida internazionali. I cittadini devono adottare uno stile di vita sano, basato su informazioni affidabili e sull'educazione.</p> <p>Il cambiamento dei comportamenti può essere supportato da una combinazione di misure quali divieti, tassazione, informazioni sui fattori di rischio e incentivi, tra cui l'educazione al cancro nelle scuole superiori, ma i partecipanti sottolineano anche l'importanza di rendere uno stile di vita sano alla portata di tutti.</p>	<p>Il trattamento del cancro varia all'interno e tra i Paesi dell'UE.</p> <p>Rendere le conoscenze ampiamente disponibili ai pazienti e al personale medico attraverso TUE.</p> <p>Accelerare l'accesso alle cure e decentrare le strutture sanitarie.</p> <p>Facilitare l'accesso agli studi clinici e alle terapie innovative.</p> <p>Adattare il trattamento alle esigenze del paziente, ad esempio i pazienti pediatrici hanno esigenze diverse da quelle degli adulti.</p> <p>La medicina personalizzata è un concetto valido ma costoso. Tutte le parti coinvolte hanno bisogno di informazioni accurate e aggiornate per evitare aspettative irrealistiche e malintesi.</p> <p>Un passaporto sanitario con tutte le informazioni rilevanti per il paziente è gradito, ma non sufficiente a migliorare il processo decisionale condiviso.</p>

MESSAGGI PRINCIPALI PER AREA D'AZIONE		
SOSTENERE LA QUALITÀ DELLA VITA	GARANTIRE UN ACCESSO EQUO	IN GENERALE
<p>Il concetto di qualità della vita è inteso in modo diverso negli Stati membri dell'UE.</p> <p>Includere la salute mentale e il supporto psicologico nei trattamenti predefiniti, poiché le questioni psicosociali richiedono maggiore attenzione.</p> <p>L'attenzione per i familiari dei pazienti oncologici e dei sopravvissuti è necessaria, non solo dal punto di vista psicosociale, ma anche pratico (tempo di lavoro) e finanziario.</p> <p>Deve essere vietata la discriminazione dei sopravvissuti al momento della stipula di un'assicurazione o di un mutuo o della richiesta di un lavoro.</p> <p>Un programma a livello europeo per migliorare la qualità della vita dovrebbe basarsi su un'ampia ricerca tra gli esperti in base all'esperienza.</p>	<p>Migliorare l'accesso allo screening e al trattamento nei Paesi in ritardo.</p> <p>Migliorare l'accessibilità geografica allo screening, Ad esempio, utilizzando sistemi di vagliatura mobili.</p> <p>Migliorare l'accesso alla sperimentazione clinica attraverso la legislazione, la mobilità e i rimborsi spese.</p> <p>Eliminare le disuguaglianze tra i sistemi sanitari dell'UE.</p> <p>Migliorare il coordinamento e lo scambio di conoscenze tra gli Stati membri dell'UE.</p>	<p>Collegare i cittadini di tutti i percorsi di vita, fare del cancro un problema della società.</p> <p>Coinvolgere i giovani attraverso i programmi dell'UE per i giovani.</p> <p>Rendere visibile la missione</p> <p>È necessaria una maggiore formazione e informazione dei cittadini su una serie di questioni.</p> <p>Incoraggiare la cooperazione tra gli Stati membri con TUE che svolge un ruolo di guida.</p> <p>I cittadini e i pazienti devono essere maggiormente coinvolti nella ricerca e nello sviluppo degli interventi.</p> <p>Una piattaforma basata sull'UE dovrebbe raccogliere e condividere materiali promozionali e informazioni complete per supportare i pazienti, i membri della famiglia e il pubblico in generale.</p>

Di seguito, invece, le call for proposal appena uscite all'interno della Mission on Cancer

Fonte:
Commissione
Europea, Direttorato
Ricerca e Innovazione

- **Addressing poorly-understood tumour-host interactions to enhance immune system-centred treatment and care interventions in childhood, adolescent, adult and elderly cancer patients.**
- **Enhance primary cancer prevention through sustainable behavioural change**
- **Pragmatic clinical trials on minimally invasive diagnostics**
- **Establish best practices and tools to improve the quality of life for childhood cancer patients, survivors and their families in European region**

2.9 Innovative Medicine Initiative (IMI) e Innovative Health Initiative (IHI)

Fonti:
<http://www.imi.europa.eu/>;

<http://www.ihieuropea.eu/>

L'Iniziativa sui Medicinali Innovativi (*Innovative Medicine Initiative, IMI*) è nata nel 2008 come partenariato pubblico-privato tra l'Unione Europea e l'industria farmaceutica europea. L'iniziativa ha avuto successo e nel 2014 è stato lanciato il programma IMI2. I programmi IMI1 e IMI2 hanno dato vita a quasi 200 progetti che coprono un'ampia gamma di aree patologiche, e affrontano sfide in tutti i settori della ricerca medica e dello sviluppo di farmaci. I progetti IMI hanno dato risultati impressionanti che dimostrano ampiamente il valore di un PPP che sia in grado di riunire tutte le parti interessate: università, aziende grandi e piccole, pazienti, autorità di regolamentazione e altri soggetti.

Nel frattempo, la comunità scientifica ha dato il via a nuovi percorsi di ricerca e sviluppo che spesso abbracciano diversi settori all'interno della comunità delle scienze della vita, ed è chiaro che le future scoperte in campo medico comporteranno scoperte intersettoriali, come le combinazioni tra dispositivi medici e farmaci o la diagnostica basata sull'intelligenza artificiale.

In vista della fine del programma IMI2, e consapevole della crescente importanza della cooperazione intersettoriale, la Commissione europea ha deciso di lanciare un nuovo PPP nel settore sanitario. Nel febbraio 2021 ha infatti presentato una proposta per la creazione dell'Iniziativa per la Salute Innovativa (*Innovative Health Initiative, IHI*). La proposta è stata formalmente approvata dal Consiglio dell'Unione europea, che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nel novembre 2021.

L'IHI è stata concepita sulle basi di ciò che ha funzionato meglio nell'IMI, affrontare le lezioni apprese e sfruttare i vantaggi della collaborazione intersettoriale nella ricerca e nell'innovazione per rispondere meglio alle esigenze sanitarie attuali ed emergenti.

La visione di IHI è ancora quella di garantire che l'Europa rimanga all'avanguardia nella ricerca e nell'innovazione sanitaria interdisciplinare, sostenibile e incentrata sul paziente. L'obiettivo principale è quello di tradurre la ricerca e l'innovazione sanitaria in benefici reali per i pazienti e le società.

In pratica, tutto ciò significa che mentre alcuni elementi rimarranno invariati nel passaggio dall'IMI all'IHI, altri cambieranno in modo significativo. Come nel caso dell'IMI, il membro "pubblico" del partenariato è l'Unione europea, rappresentata dalla Commissione europea.

I membri dell'industria sono COCIR, EFPIA (compresa Vaccines Europe), EuropaBio e MedTech Europe, portando lo IHI oltre l'industria farmaceutica e coinvolgendo le industrie della tecnologia medica, delle biotecnologie, della salute digitale e dei vaccini. Inoltre, le organizzazioni che desiderano sostenere aree specifiche di ricerca senza diventare membri a pieno titolo dello IHI possono chiedere di diventare "partner contribuenti" (simili ai partner associati dell'IMI2).

Come per l'IMI, l'UE fornirà il 50% dei finanziamenti per l'IHI, mentre i membri dell'industria contribuiranno per il restante 50%, principalmente attraverso contributi "in natura". L'IMI è nato con una forte attenzione al settore farmaceutico. Tuttavia, negli ultimi anni, è stato lanciato un numero crescente di progetti in settori quali la salute digitale, i big data e la diagnostica per immagini. Nell'ambito di IHI, in particolare, si intende sostenere progetti realmente intersettoriali che coinvolgano i settori biofarmaceutico, biotecnologico e delle tecnologie mediche, comprese le aziende attive nel settore digitale. Adottando un approccio integrato e intersettoriale, l'IHI si troverà in una posizione privilegiata per avere un impatto sulla ricerca e sull'assistenza sanitaria, entrambe sempre più interdisciplinari. Inoltre si lavorerà maggiormente sulla

prevenzione delle malattie e si acquisirà una migliore comprensione dei determinanti della salute e delle aree di malattia prioritarie.

Come l'IMI, l'IHI ha un consiglio direttivo composto da un numero uguale di rappresentanti della Commissione europea e dei partner industriali, oltre a un gruppo di rappresentanti che comprende i rappresentanti degli Stati membri dell'UE e dei Paesi associati a Horizon Europe.

Una novità nell'ambito della IHI è il gruppo di esperti scientifici e dell'innovazione, un organo consultivo che riunirà i rappresentanti della comunità scientifica e del settore sanitario in senso lato, come gli enti normativi, i pazienti e gli utenti finali. Il gruppo comprenderà anche rappresentanti della Commissione europea e dei partner industriali della IHI, oltre ai membri del SSR. Il gruppo può anche invitare altri esperti ad hoc a partecipare alle discussioni su argomenti specifici.

Questa nuova struttura di governance aiuterà la IHI a incorporare meglio nella definizione delle priorità i punti di vista delle varie parti interessate coinvolte nell'assistenza sanitaria, e a garantire che i suoi progetti affrontino adeguatamente le questioni di salute pubblica e le esigenze degli utenti finali. Come nel caso dell'IMI, IHI riunirà diverse parti interessate (università, aziende grandi e piccole e altre parti interessate alla salute) in progetti di collaborazione che affrontano aree patologiche in cui l'onere per i pazienti e/o la società è elevato. Tuttavia, come già accennato, nell'ambito dell'IHI ci si aspetta di lanciare una percentuale maggiore di progetti veramente intersettoriali che coinvolgano nuove parti interessate che rappresentino gli altri settori industriali.

Cosa succederà ora ai progetti IMI? Da un punto di vista legale, la legislazione che istituisce lo IHI sostituisce quella che ha istituito l'IMI. Ciò significa che l'Ufficio del programma IHI continuerà a gestire i progetti IMI, molti dei quali hanno ancora anni di vita.



2.10 L'authority europea per una risposta coordinata alle crisi sanitarie (HERA)

Fonte:
Commissione
Europea - [https://
commission.europa.
eu/about-europe-
an-commission/
departments-and-ex-
ecutive-agencies/
health-emer-
gency-prepared-
ness-and-re-
sponse-authority_it](https://commission.europa.eu/about-european-commission/departments-and-executive-agencies/health-emergency-preparedness-and-response-authority_it)

Nell'ultimo decennio, il mondo ha sperimentato alcuni dei focolai di malattie infettive più devastanti di sempre, tra cui l'influenza, l'ebola e le epidemie di Zika. La crescita della popolazione mondiale, il cambiamento climatico e la conseguente pressione sull'uso del suolo, sulla produzione alimentare e sulla salute degli animali stanno guidando l'aumento della frequenza con cui i patogeni emergenti si presentano. I viaggi moderni consentono inoltre a virus e altri agenti patogeni di diffondersi in tutto il mondo nel giro di poche ore. Questi fattori hanno reso quasi inevitabile una grave crisi sanitaria. Ciò nonostante, le nazioni di tutto il mondo erano poco preparate per una pandemia quando il COVID-19 ha colpito.

Nel corso della crisi pandemica, tuttavia, sono state apprese diverse lezioni significative. La pandemia di COVID-19 ha ad esempio mostrato l'ampia varietà di politiche e programmi che devono essere sfruttati per una risposta efficace. Ha dimostrato che, agendo insieme, siamo più forti di fronte alla crisi, lavorando insieme per accedere alle forniture necessarie per la risposta sanitaria e, soprattutto, per produrre nuovi vaccini e renderli disponibili a più persone possibili. Ha mostrato come questa cooperazione sia ancora più potente quando si lavora su scala internazionale per lo scambio di conoscenze scientifiche e per l'attuazione di migliori pratiche. E ha dimostrato che ogni minuto conta: nonostante tutta l'energia e la determinazione della risposta dell'UE, la necessità di costruire una risposta alla crisi da zero ha inevitabilmente comportato un costo umano ed economico elevato.

Il COVID-19 non sarà l'ultima emergenza sanitaria pubblica mondiale. L'Europa deve essere più preparata per anticipare e affrontare insieme i rischi presenti e futuri, non solo quelli rappresentati dalle pandemie ma anche dalle minacce provocate dall'uomo come il bioterrorismo (compresi gli agenti chimici e biologici), nonché le minacce radiologiche e nucleari (CBRN). Questo documento definisce le attività chiave per rendere l'UE più preparata e più in grado di rispondere, in modo da garantire che l'Unione e gli Stati membri possano collaborare per compiere un importante passo avanti nella sicurezza sanitaria dei cittadini. Il modo migliore per controllare le future crisi sanitarie è infatti quello di anticiparle, e di prepararsi prima che si concretizzino. La nuova Autorità per la preparazione e la risposta europea alle emergenze sanitarie (HERA) è stata istituita per rafforzare la capacità dell'Europa di prevenire, rilevare e rispondere rapidamente alle emergenze sanitarie transfrontaliere, garantendo lo sviluppo, la produzione, l'approvvigionamento e la distribuzione equa delle principali contromisure mediche.

La missione di HERA riguarderà:

- **il coordinamento della sicurezza sanitaria all'interno dell'Unione durante i tempi di preparazione e di risposta alle crisi, riunendo gli Stati membri, l'industria e le parti interessate in uno sforzo comune;**
- **la definizione di come affrontare le vulnerabilità e le dipendenze strategiche all'interno dell'Unione relative allo sviluppo, produzione, approvvigionamento, stoccaggio e distribuzione di contromisure mediche;**
- **il contributo a rafforzare l'architettura di preparazione e risposta alle emergenze sanitarie globali.**

I vaccini hanno svolto un ruolo centrale nella lotta alla pandemia di COVID-19, e come attuare la strategia dell'UE sui vaccini in collaborazione con gli Stati membri è stato descritto in un capitolo precedente (2.5). Va comunque segnalato qui che la cooperazione efficace tra il settore pubblico e quello privato è stata fondamentale

nella risposta dell'Unione alla pandemia di COVID-19. La possibilità di concludere molteplici accordi preliminari di acquisto di vaccini è prova di un ecosistema eterogeneo, composto da piccole e medie imprese farmaceutiche e da affermate multinazionali del settore, favorito da un ambiente normativo e finanziario robusto. La natura e la rapidità della risposta alla COVID-19 dimostrano tuttavia la necessità di un approccio più strutturale alla preparazione, ma mettono anche in luce carenze nella capacità del settore di rispondere e prepararsi rapidamente alle situazioni di emergenza sanitaria, con potenziali conseguenze per l'autonomia strategica europea.

Il pacchetto "**Unione europea della salute**" è un primo passo per sviluppare soluzioni strutturali e adeguate alle esigenze future volte a migliorare la preparazione e la resilienza dell'UE alle minacce per la salute a carattere transfrontaliero. **Amplia il ruolo dell'EMA** (già trattato in un precedente capitolo, 2.4), cui assegna una funzione di polo centrale per l'eccellenza scientifica. Mette l'Agenzia nelle condizioni di accelerare le procedure di consulenza scientifica e di valutazione, di ponderare le capacità di approvvigionamento e di monitorare, quantificare e attenuare le carenze di medicinali di importanza fondamentale durante una crisi. Il pacchetto rafforza il mandato del **Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC)** di fornire sostegno pratico agli Stati membri e alla Commissione europea attraverso la sorveglianza epidemiologica e raccomandazioni scientifiche relative a misure sanitarie adeguate per far fronte alle crisi sanitarie. Comprende infine un regolamento sulle gravi minacce a carattere transfrontaliero per migliorare la preparazione, e include **la nascita di HERA**.

L'HERA colma una grave lacuna strutturale nell'infrastruttura dell'UE di preparazione e risposta alle crisi; tale autorità rafforzerà infatti il coordinamento delle operazioni lungo l'intera catena del valore e svilupperà investimenti strategici per la ricerca, lo sviluppo, la fabbricazione, la diffusione, la distribuzione e l'uso di contromisure mediche. A tal fine sarà necessario costruire ecosistemi di capacità pubbliche e private che, nel loro insieme, rendano possibile una risposta rapida in caso di necessità.

In sostanza, attraverso analisi delle tendenze emergenti e attività di *foresight*, HERA potrebbe anticipare le minacce specifiche e favorire lo sviluppo tecnologico, anche individuando e affrontando le carenze di investimenti nelle contromisure chiave, compreso lo sviluppo di antimicrobici innovativi. Tra i compiti di HERA, il monitoraggio della capacità di produzione, del fabbisogno e della disponibilità di materie prime, affrontando così le vulnerabilità della catena di approvvigionamento. Infine, dovrà sostenere lo sviluppo di soluzioni tecnologiche trasversali (ad es. piattaforme vaccinali decentrate).

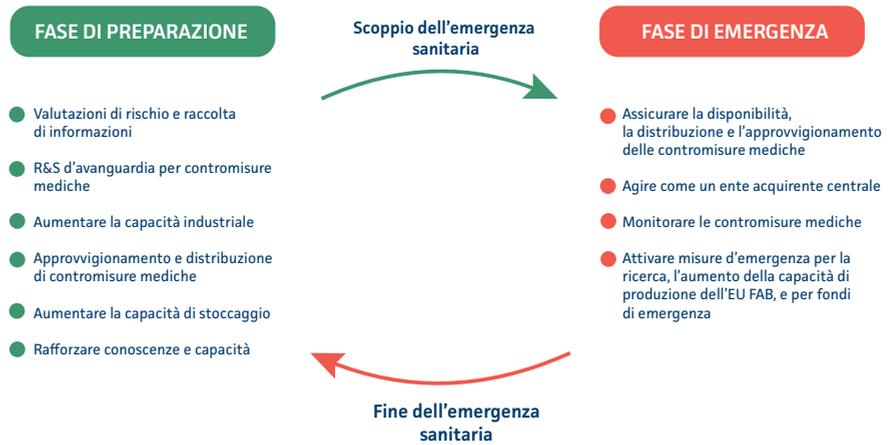


Fig 2.10.1: i principali compiti di HERA



Scarica qui il volume in PDF