

DE BERTI ■ JACCHIA

De Berti Jacchia Franchini Forlani  
studio legale

# La Commissione Europea ha chiuso la prima procedura formale d'infrazione per presunte violazioni degli obblighi di farmacovigilanza

*Roberto A. Jacchia*

*Davide Scavuzzo*

Nel dicembre 2017, la Commissione Europea ha annunciato la propria decisione di chiusura della procedura d'infrazione instaurata nei confronti dell'impresa farmaceutica *Roche Registration Ltd* a seguito delle indagini svolte dall'Agenzia Europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) nel quadro giuridico del Regolamento (CE) n. 658/2007<sup>1</sup>.

Nel maggio 2012, l'Agenzia per la regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari britannica (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) aveva individuato gravi mancanze nelle procedure di farmacovigilanza<sup>2</sup> della *Roche*. Nell'ottobre 2012, a seguito di una richiesta della Commissione Europea, l'EMA aveva avviato una procedura d'infrazione nei confronti di *Roche* per indagare su sospette inadempienze agli obblighi di farmacovigilanza per 19 medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata<sup>3</sup>.

L'indagine condotta dall'MHRA ha mostrato alcune falle nei sistemi di segnalazione in materia di sicurezza di *Roche*, ad esempio, in relazione a segnalazioni raccolte da un Programma di assistenza al paziente (*Patient Support Programme*, PSP)<sup>4</sup> statunitense, che non erano state valutate per determinare l'insorgenza di reazioni avverse che avrebbero dovuto essere segnalate alle Autorità. Altre carenze hanno riguardato la valutazione e la segnalazione di sospette reazioni avverse di altri medicinali. Pertanto, la *Roche* era stata invitata ad intraprendere azioni correttive al fine di garantire il corretto trattamento delle segnalazioni ricevute.

Nel novembre 2013, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), analizzando i dati aggiuntivi forniti da *Roche*, aveva rilevato che i medicinali interessati dalle indagini non presentavano nuovi problemi di sicurezza e che non vi erano nuove indicazioni per quanto riguardava la loro somministrazione. Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) aveva concordato con le conclusioni del PRAC.

---

<sup>1</sup> Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, GUUE L 155 del 15.06.2007.

<sup>2</sup> La farmacovigilanza è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

<sup>3</sup> I medicinali interessati sono: *Avastin*, *Bondenza*, *Bondronat*, *Bonviva*, *Cellcept*, *Fuzeon*, *Heceptin*, *Invirase*, *Mabthera*, *Mircera*, *Neorecormon*, *Pegasys*, *Roactemra*, *Tamiflu*, *Tarceva*, *Viracept*, *Xeloda*, *Xenical* e *Zelboraf*.

<sup>4</sup> I programmi di assistenza ai pazienti forniscono ai pazienti e ai fornitori di assistenza sanitaria copertura e assistenza per il rimborso nonché assistenza per i pazienti non assicurati. Nel corso della loro attività, i PSP possono anche ricevere segnalazioni di reazioni avverse da parte di pazienti e operatori sanitari.

Nel 2014 l'EMA aveva concluso il suo rapporto, inviandolo all'impresa farmaceutica, agli Stati Membri e alla Commissione Europea. Nel luglio 2015 la Commissione Europea aveva inviato nuovamente il rapporto all'EMA per una nuova fase di indagine e approfondimenti su alcuni punti; tale periodo si è concluso il 1° luglio 2016. Dal rapporto finale emerge che non vi sono nuovi timori circa la sicurezza dei farmaci interessati e che non è previsto alcun cambiamento relativamente alla loro immissione in commercio. In linea con le sue precedenti valutazioni, l'EMA ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali non era stato inficiato e che non vi erano nuove indicazioni circa il loro utilizzo.

A seguito delle conclusioni dell'EMA e degli impegni presi da *Roche*, consistenti nell'offrire dati ulteriori sull'attività di farmacovigilanza, anche con revisioni periodiche su rischi e benefici, la Commissione Europea ha deciso di non imporre alcuna sanzione all'impresa e di chiudere la procedura d'infrazione.

Questo è il primo caso di procedura di infrazione formale avviata ai sensi del Regolamento (CE) n. 658/2007, il cui obiettivo consiste nel garantire l'applicazione di determinati obblighi relativi alle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate rilasciate a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004<sup>5</sup>. In caso di inosservanza di tali obblighi, la Commissione può imporre sanzioni pecuniarie ai titolari delle autorizzazioni<sup>6</sup>.

Le attività di farmacovigilanza sono una parte fondamentale delle attività del titolare della autorizzazione all'immissione in commercio. La legislazione in materia di farmacovigilanza<sup>7</sup>, entrata in vigore nel luglio 2012, ha costituito una delle più significative modifiche alla regolamentazione dei medicinali per uso umano nell'Unione Europea dal 1995, con implicazioni per i richiedenti ed i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione, oltre che per i pazienti e gli operatori sanitari, innovando il precedente quadro giuridico contenuto nella Direttiva 2001/83/CE<sup>8</sup> e nel Regolamento (CE) n. 726/2004<sup>9</sup>.

---

<sup>5</sup> Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, GUUE L 136 del 30.04.2004.

<sup>6</sup> Si veda l'articolo 84, paragrafo 3, del Regolamento (CE) n. 726/2004.

<sup>7</sup> Tale legislazione consiste nella Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 348 del 31.12.2010) e nel Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate (GUUE L 348 del 31.12.2010). A questi si accompagna il Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, del 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GUUE L 159 del 20.06.2012).

<sup>8</sup> Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, GUUE L 311 del 28.11.2001.

Inoltre, per facilitare l'attuazione dei relativi obblighi di farmacovigilanza, sono state pubblicate delle Linee Guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (*good pharmacovigilance practices*, GVP)<sup>10</sup>.

La legislazione sulla farmacovigilanza mira a ridurre il numero di casi di reazioni avverse ai farmaci (*adverse drug reactions*, ADR) nell'Unione Europea. A tal fine, essa prevede la raccolta dei migliori dati sui farmaci e sulla loro sicurezza, una valutazione rapida e attendibile delle questioni relative alla sicurezza dei medicinali, una responsabilizzazione dei pazienti grazie alla facoltà di inviare segnalazioni relative alle reazioni avverse ed una maggiore trasparenza e comunicazione tra le Autorità competenti<sup>11</sup>.

---

<sup>9</sup> La nuova regolamentazione ha materialmente seguito il caso *Benfluorex*, ritirato dal commercio nel 2012. *Benfluorex* veniva usato come trattamento aggiuntivo nei pazienti diabetici in sovrappeso, in associazione a una dieta adeguata. Dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale, la sicurezza di *Benfluorex* era stata riesaminata più volte. Nel 2007 una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici aveva portato al ritiro dell'indicazione per l'uso nei pazienti con alti livelli di trigliceridi nel sangue. A novembre del 2009, in seguito a varie segnalazioni di valvulopatia cardiaca (ispessimento delle valvole del cuore) e di ipertensione arteriosa polmonare, l'Autorità di regolamentazione dei medicinali francese aveva riconsiderato la sicurezza di *Benfluorex* e aveva deciso di sospenderne l'autorizzazione. Di conseguenza, i medicinali *Benfluorex* erano stati ritirati dal mercato in Francia. Poco tempo dopo, come misura precauzionale, anche l'Autorità di regolamentazione dei medicinali portoghese aveva deciso di ritirare questi medicinali dal mercato.

<sup>10</sup> Si veda il seguente [LINK](#).

<sup>11</sup> Per ulteriori informazioni si veda il seguente [LINK](#).