

Relazione

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

Oggetto dell'atto:

Proposta di DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE.

- **Codice della proposta:** COM(2023) 192 del 26/04/2023
- **Codice interistituzionale:** 2023/0132(COD)
- **Amministrazione con competenza prevalente:** Ministero della salute – Agenzia Italiana del Farmaco

Premessa: finalità e contesto

Quadro normativo vigente e proposta di revisione normativa

La normativa europea in materia di farmaci interessata dal processo di revisione avviato dalla Commissione europea in data 26 aprile 2023, coinvolge i seguenti atti legislativi: la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio - che stabiliscono disposizioni relative alle prescrizioni per l'autorizzazione e successive alla stessa, ai regimi di sostegno prima dell'autorizzazione, agli incentivi normativi in termini di protezione dei dati e del mercato, fabbricazione e fornitura e all'Agenzia europea per i medicinali ("EMA") – a cui si aggiungono la legislazione specifica in materia di medicinali per le malattie rare (regolamento (CE) n. 141/2000, "regolamento sui medicinali orfani"), di medicinali per uso pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006, "regolamento pediatrico") e di medicinali per terapie avanzate (regolamento (CE) n. 1394/2007, "regolamento sui medicinali per terapie avanzate"). La direttiva 2001/83/CE, e successive modificazioni, è stata recepita in Italia con il Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 (*Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano*).

La proposta di revisione della legislazione farmaceutica consisterà in due proposte legislative:

- una nuova direttiva, che abroga e sostituisce le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE¹⁰ del Parlamento europeo e del Consiglio e integra parti pertinenti del regolamento medicinali per uso pediatrico;
- un nuovo regolamento, che abroga e sostituisce il regolamento (CE) n. 726/2004, abroga e sostituisce il regolamento sui medicinali orfani e abroga e integra parti pertinenti del regolamento medicinali per uso pediatrico.

La proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le Direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE non modifica l'assetto normativo vigente, sia comunitario che nazionale, relativo alla disciplina della distribuzione all'ingrosso, vendita on line, pubblicità presso il pubblico dei medicinali ad uso umano, mantenendo inalterati i principi sui quali si fonda detta disciplina e la ratio della stessa.

Più in particolare, per quanto attiene alla distribuzione all'ingrosso la proposta di direttiva non modifica né le condizioni per operare in qualità di grossista, mantenendo una regolamentazione che si fonda sull'autorizzazione preventiva alla distribuzione rilasciata in Italia dalle Regioni, né i requisiti che gli operatori del settore debbono possedere, né gli obblighi, ivi compreso l'obbligo di servizio pubblico, che gli stessi debbono rispettare, a garanzia della adeguatezza del sistema distributivo e del contrasto a fenomeni di falsificazione dei medicinali; con riferimento alla disciplina sulla fornitura a distanza al pubblico dei medicinali ad uso umano non si rileva nella proposta in esame alcuna disposizione che modifica l'assetto predisposto in materia dalla direttiva 2001/62/UE, già recepita nel nostro ordinamento, che si basa sulla possibilità per gli Stati membri di escludere dalla vendita a distanza i medicinali con obbligo di prescrizione medica, sulla stretta correlazione tra coloro che possono vendere medicinali al pubblico, secondo la legislazione dello Stato membro, e coloro che possono vendere on line detti medicinali e sulla immediata identificabilità da parte degli utenti dei siti web che offrono legalmente medicinali per la vendita a distanza; per quanto attiene, infine, alla pubblicità presso il pubblico dei medicinali ad uso umano, la proposta di direttiva non modifica il quadro normativo attualmente vigente e i criteri che il messaggio pubblicitario deve rispettare al fine di non indurre ad un uso scorretto o ad un consumo eccessivo o irrazionale dei medicinali, che può essere dannoso per la sanità pubblica.

Finalità generali

La proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE deriva dalla necessità di garantire **(i)** un elevato livello di tutela della sanità pubblica in tutto il territorio dell'Unione europea; **(ii)** un accesso ai medicinali tempestivo ed equo da parte dei pazienti in tutto il territorio dell'Unione europea; **(iii)** l'approvvigionamento dei medicinali anche da parte dei piccoli mercati, affrontando le situazioni di carenza.

In aggiunta a tali esigenze, la proposta di revisione della legislazione farmaceutica si propone di sostenere la competitività rispetto ai mercati globali, assicurando il sostegno alla ricerca e all'innovazione per garantire sistemi di cura sempre più appropriati e specifici. Allo stesso tempo, la proposta mira ad implementare misure appropriate per favorire l'accessibilità economica. Una particolare attenzione va rivolta alla necessità di adattare il quadro normativo ai cambiamenti scientifici e tecnologici e di contribuire a ridurre l'impatto ambientale dei medicinali.

La proposta di direttiva in esame appare ben coordinata rispetto alla situazione vigente in quanto abroga e, come sopra menzionato, sostituisce le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, introducendo nuove disposizioni relative alle prescrizioni per l'autorizzazione e dopo l'autorizzazione dei medicinali, ai regimi di sostegno prima dell'autorizzazione, agli incentivi normativi in termini di protezione dei dati e del mercato, fabbricazione e fornitura, tutto quanto allo scopo di consentire una semplificazione della regolamentazione e una maggiore coerenza del quadro normativo complessivo.

Di conseguenza gli obiettivi della proposta, unitamente a quella del nuovo regolamento, sono i seguenti:

obiettivi generali:

- garantire un livello elevato di sanità pubblica assicurando la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per i pazienti dell'UE;
- armonizzare la vigilanza e il controllo dei medicinali nel mercato europeo nonché i diritti e i doveri delle autorità competenti degli Stati membri;

obiettivi specifici:

- garantire che tutti i pazienti in tutta l'UE dispongano di un accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili;
- migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e garantire che i medicinali siano sempre disponibili per i pazienti, indipendentemente dallo Stato membro in cui vivono;
- offrire un contesto favorevole all'innovazione e alla competitività per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa;
- migliorare la sostenibilità dei medicinali dal punto di vista ambientale.

Proposte correlate

La proposta di direttiva riscrive pertanto il codice dei medicinali per uso umano, includendo il quadro generale per l'autorizzazione e il riconoscimento di incentivi per i medicinali per uso pediatrico nonché le disposizioni sull'uso dei coloranti. Inoltre, la stessa presenta stretti legami con diversi altri atti legislativi dell'UE correlati, fra cui la legislazione sulle tariffe spettanti all'EMA (che contribuisce a fornire finanziamenti adeguati per le attività di tale Agenzia e per il contributo fornito da parte delle autorità nazionali competenti) e quella in materia di sangue, tessuti e cellule. Anche per quanto riguarda i prodotti che combinano medicinali e dispositivi medici la proposta in esame integra quanto modificato nella direttiva 2001/83/CE dal regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici.

Inoltre, sempre al fine di evidenziare le proposte correlate, per quanto concerne la risposta alla resistenza antimicrobica, la riforma operata dalla proposta di direttiva e di regolamento contribuirà agli obiettivi del piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica.

Si osserva, infine, che la proposta di riforma della legislazione farmaceutica si colloca nel quadro delle iniziative che sostengono il Green Deal europeo e l'approccio strategico in materia di prodotti farmaceutici nell'ambiente.

Da ultimo, non può non osservarsi che la proposta di riforma si pone nel solco della creazione dello spazio europeo di dati sanitari al fine di fornire un quadro comune in tutti gli Stati membri per l'accesso a dati sanitari così da promuovere i progressi nella ricerca e nello sviluppo di medicinali e fornirà strumenti nuovi per la farmacovigilanza e le valutazioni cliniche comparative.

Scelta dell'atto giuridico

Tenuto conto che sono state introdotte numerose modifiche alla direttiva 2001/83/CE e integrate parte delle attuali disposizioni e modifiche del regolamento (CE) n. 1901/2006, prevedere una nuova direttiva di abrogazione della precedente è stato ritenuto lo strumento giuridico appropriato. Ciò in quanto con lo strumento della direttiva si può evitare la frammentazione della legislazione nazionale sui medicinali per uso umano, dato che la legislazione si basa su un sistema di autorizzazioni all'immissione in commercio a livello nazionale e di UE. A livello di normativa nazionale ciò comporterà l'abrogazione del decreto legislativo 219/2006 ad opera di un nuovo decreto legislativo di recepimento della presente proposta.

A. Rispetto dei principi dell'ordinamento europeo

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

La base giuridica della presente proposta è costituita dall'articolo 114, paragrafo 1, e dall'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE). L'articolo 114, paragrafo 1, ha per oggetto il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'instaurazione e al funzionamento del mercato interno, mentre l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), riguarda la definizione di parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali.

Si segnala che il paragrafo 3 dell'articolo 114 specifica che, nelle proposte di cui al paragrafo 1 in materia di sanità, la Commissione, il Parlamento e il Consiglio, si basano su un livello di protezione elevato, tenuto conto, in particolare, degli eventuali nuovi sviluppi fondati su riscontri scientifici.

2. Rispetto del principio di sussidiarietà

La proposta rispetta il principio di sussidiarietà in quanto la revisione della legislazione farmaceutica a livello europeo può garantire una uniformità di trattamento di tutti i cittadini dell'UE, autorizzazioni dei medicinali con comuni parametri di sicurezza ed efficacia e un accesso e un approvvigionamento dei medicinali sicuro e globale. Resta comunque ferma la competenza esclusiva degli Stati membri nell'erogazione di servizi sanitari, comprese le politiche e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso.

3. Rispetto del principio di proporzionalità

La presente proposta favorisce l'azione nazionale che ogni Stato membro dovrà realizzare nel recepire la proposta di direttiva, nel rispetto degli obiettivi della riforma della legislazione farmaceutica nell'UE. In linea con il principio di proporzionalità la presente proposta raccorderà norme con l'obiettivo dell'innovazione e dell'accessibilità economica, favorendo un'azione a livello degli Stati membri, che non sarebbe altrimenti sufficiente per conseguire tali obiettivi in modo soddisfacente.

B. Valutazione complessiva del progetto e delle sue prospettive negoziali

1. Valutazione del progetto e urgenza

La valutazione delle finalità generali del progetto, come indicate nelle premesse, è complessivamente positiva, tenuto conto che l'impianto normativo attuale che regola i farmaci ad uso umano risale al 2001 e necessita di aggiornamenti.

Si valutano, inoltre, favorevolmente le revisioni proposte alla vigente legislazione farmaceutica generale che mirano a semplificare il quadro normativo e a migliorarne l'efficacia e l'efficienza. Si pensi, ad esempio, alle nuove disposizioni in materia di rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla presentazione di variazioni. Inoltre, è possibile ipotizzare che la maggiore digitalizzazione dei sistemi faciliterà l'integrazione delle piattaforme di regolamentazione in tutta l'UE e il sostegno al riutilizzo dei dati e dovrebbe ridurre i costi per le amministrazioni nel corso del tempo (sebbene a fronte di possibili costi iniziali una tantum). Tali misure potrebbero determinare inoltre una riduzione degli oneri normativi. Tra queste figurano disposizioni sulla presentazione delle domande per via elettronica e sulle informazioni sul prodotto in formato elettronico (ePI) in relazione a medicinali autorizzati. La direttiva proposta prevede norme per i prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico e specifica l'interazione con il quadro giuridico relativo ai dispositivi medici. Inoltre, introduce misure volte a migliorare l'applicazione delle esenzioni ospedaliere per i medicinali per terapie avanzate.

Saranno altresì semplificate le procedure di autorizzazione dei medicinali generici e biosimilari. Anche l'intercambiabilità dei medicinali biosimilari con i rispettivi medicinali di riferimento è meglio riconosciuta sulla base dell'esperienza scientifica accumulata rispetto a tali medicinali. Inoltre la legge fornisce un incentivo per il riposizionamento di medicinali a valore aggiunto non protetti da brevetto.

Si incrementa la trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali, prevedendo che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio saranno tenuti a pubblicare una relazione che elenchi tutti i sostegni finanziari diretti ricevuti da qualsiasi autorità pubblica od organismo finanziato con fondi pubblici a sostegno delle attività di ricerca e sviluppo del medicinale, indipendentemente dall'esito positivo di tali attività.

Il rafforzamento delle prescrizioni per la valutazione del rischio ambientale (ERA) nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali spingerà le aziende farmaceutiche a valutare e limitare i potenziali effetti negativi per l'ambiente e la sanità pubblica. L'ambito di applicazione della valutazione del rischio ambientale è esteso a nuovi obiettivi di protezione, quali i rischi di resistenza antimicrobica.

A fronte di queste previsioni migliorative deve segnalarsi che la proposta reca alcune criticità, di seguito evidenziate nella sezione 3-Prospettive negoziali ed eventuali modifiche ritenute necessarie od opportune. Il progetto non è di particolare urgenza.

2. Conformità del progetto all'interesse nazionale

In linea di principio, le finalità del progetto sono da ritenersi conformi all'interesse nazionale, in quanto la revisione della legislazione farmaceutica attuata attraverso la presente proposta di direttiva e la proposta di regolamento si propone di rafforzare la competitività e l'attrattività di un settore fortemente strategico e strettamente connesso alla ricerca innovativa, scientifica e tecnologica e alla produzione industriale.

Tuttavia, alcuni passaggi del provvedimento destano alcune preoccupazioni in tema di attrattività degli investimenti delle aziende, anche di paesi terzi, in questo settore e nel contesto Europeo in relazione alla proposta di ridurre i tempi di protezione della data protection: da 8 anni di data protection + 2 di market protection a 6 anni + 2. Inoltre, per i farmaci orfani, si prevede una rimodulazione della market exclusivity, con iniziale riduzione da 10 a 9 anni, periodo che può successivamente allungarsi al soddisfacimento di determinate condizioni, quali la commercializzazione in tutti i paesi dell'Unione. Quest'ultimo meccanismo sembra molto complicato e potrebbe scoraggiare gli investimenti proprio in ambito critico quale è quello delle malattie rare.

La riduzione dei tempi di tutela della data protection può favorire una precoce commercializzazione dei farmaci generici e biosimilari, ma le evidenze empiriche dimostrano che il sistema attuale garantisce un giusto bilanciamento. Si ritiene quindi necessario cercare di contemperare le diverse esigenze, valutando con attenzione le misure proposte di limitazione della protezione della data protection per tutelare gli investimenti industriali, la crescita integrata del sistema farmaceutico e l'equilibrio generale del sistema salute.

Analogamente, desta preoccupazione l'inserimento della valutazione del rischio ambientale tra i requisiti per l'autorizzazione all'immissione in commercio, un aspetto che andrebbe meglio chiarito e definito per non generare ritardi sulla tempestività e l'accesso alle terapie.

3. Prospettive negoziali ed eventuali modifiche ritenute necessarie od opportune

Per quanto di competenza dell'Agenzia, si ravvisano, in via preliminare, le seguenti principali criticità organizzate in base alle rubriche dei capi della proposta di direttiva:

1. Fabbricazione e importazione

a) siti decentrati

La proposta introduce delle procedure di registrazione per i siti di produzione/controllo decentrati, non presenti nella attuale normativa.

Nello specifico, tale procedura prevede che i siti decentrati debbano essere registrati (e non autorizzati) e che l'Autorità competente possa ispezionare (e non "debba ispezionare") tali siti, contrariamente a quanto previsto dalla normativa attuale in accordo alla quale tutti i siti che effettuano fasi di produzione/importazione di medicinali sono soggetti alla supervisione da parte dell'autorità competente e al possesso della relativa autorizzazione. Nella proposta non sono specificati peraltro i requisiti per definire le caratteristiche di un sito centrale, né di quello decentrato. Apparentemente, questi ultimi pertanto potrebbero condurre fasi di produzione ed essere localizzati anche in un differente Stato membro rispetto a quello dove è autorizzato "il sito centrale". Ad esempio, in casi estremi si potrebbe verificare la fattispecie in base alla quale il sito centrale svolge un'attività minore (es. confezionamento secondario) mentre il sito decentrato, situato in un altro Stato membro, effettua le fasi di produzione, senza essere Stato autorizzato né ispezionato dall'Autorità competente ma solo registrato. Inoltre, per i siti decentrati, non è richiesta la presenza della Persona qualificata, che secondo la proposta normativa svolge la propria attività solo nel sito centrale, contrariamente all'attuale normativa nazionale, in base alla quale la Persona qualificata deve "vigilare" in presenza e non può essere impiegata a contratto e/o su più siti.

Preme segnalare, altresì, che le suddette proposte potrebbero avere un impatto negativo nell'applicazione delle disposizioni della Direttiva 2022/2557 relativa alla resilienza dei soggetti critici (CER) in quanto, le attività di controllo svolte dalle autorità settoriali competenti, come previsto dalla suddetta Direttiva, nei confronti dei soggetti critici individuati, tra l'altro, fra quelli che producono prodotti farmaceutici, potrebbero essere compromesse.

b) ispezioni

b.1 La proposta introduce per la prima volta la possibilità di eseguire ispezioni da remoto, quando giustificato. È da sottolineare che è opinione comune di tutti gli ispettorati UE che tale

metodologia di ispezioni andrebbe limitata il più possibile perché non è sovrapponibile nei risultati a quelle eseguite in situ.

b.2 La proposta introduce il concetto di “Cooperazione in materia di ispezioni”, che prevede la possibilità di effettuare ispezioni da rappresentanti ufficiali di più di uno Stato membro, unitamente agli ispettori dell'EMA. Tale proposta, apparentemente obbligatoria, potrebbe aumentare il lavoro ispettivo dell'AIFA con più ingerenze da parte di EMA.

2. Nuove tempistiche per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata e procedure per le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Si rappresenta la necessità di specificare le ricadute di alcune modifiche apportate alle basi giuridiche delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio, di chiarire la nuova tempistica di autorizzazione delle procedure decentrate e nonché i criteri di invalidazione delle domande carenti e prevedere linee guida sulla nuova procedura di certificazione degli ASMF. Sebbene la riduzione della durata delle procedure di approvazione dei medicinali da 210 giorni a 180 giorni rientri nell'obiettivo generale di semplificazione dei processi autorizzativi, finalizzati a garantire ai pazienti un più tempestivo accesso ai medicinali, si rappresenta che tale diminuzione delle tempistiche potrebbe sollevare alcune criticità, soprattutto in relazione al coordinamento con la tempistica prevista del Regolamento HTA n.2021/2282. Nello specifico, la riduzione del termine rischierebbe di erodere eccessivamente il tempo disponibile per la valutazione clinica congiunta disciplinata dal Regolamento HTA n.2021/2282, tanto da renderla di difficile esecuzione. Pertanto, occorrerebbe garantire un migliore coordinamento tra le tempistiche previste dalla proposta di direttiva e dal Regolamento HTA n.2021/2282.

3. Incentivi per protezione normativa, per “unmet medical need” e premi per i medicinali repurposed

Occorre premettere che una delle misure di maggiore impatto contenute nella proposta concerne la revisione della c.d. data protection e market protection. Ad oggi, le aziende titolari di AIC hanno diritto a un periodo di 10 anni – estendibili a 11 – di "esclusiva regolatoria". Questo sistema è comunemente conosciuto come "8+2+1", dove "8" si riferisce al periodo di data protection e "2+1" al periodo di market protection. La proposta adottata dalla Commissione prevede una riduzione del periodo di data protection dagli attuali 8 a 6 anni, prorogabili tuttavia fino ad un massimo di 12 anni, qualora vengano soddisfatte determinate condizioni.

Tanto premesso, si precisa che sono incerti gli effetti che la riduzione della protezione regolatoria potrebbe produrre in termini di impatto sulla ricerca e tempestivo lancio di nuovi medicinali in UE.

Inoltre, si segnala che il nuovo pacchetto di incentivi (articoli 81-84) presenta criticità notevoli, in quanto - in primo luogo - appare introdurre effetti sfavorevoli, in termini di ritardo della disponibilità di medicinali generici e biosimilari, laddove un tempestivo ingresso sul mercato di questi ultimi medicinali favorisce, invece, l'accesso dei pazienti alle cure e la sostenibilità economica per i servizi sanitari e per i cittadini dell'UE. Questo aspetto ridurrà, nondimeno, la capacità dei servizi sanitari nazionali di assicurare un'efficiente allocazione delle risorse e la sostenibilità del sistema, mediante la disponibilità di medicinali a brevetto scaduto (generici e biosimilari) in grado di generare risorse da destinare all'innovazione, generando un aumento della spesa sanitaria dei diversi Stati Membri.

Inoltre, la prevedibilità delle scadenze della protezione regolatoria appare indebolita. Infatti, il sistema variabile e condizionale di incentivi è più complesso rispetto al sistema attuale, in primis poiché ciascuna AIC potrebbe avere un diverso periodo di protezione dei dati, producendo incertezza in materia e conseguenti contenziosi tra aziende farmaceutiche originatrici, aziende produttrici di generici e biosimilari e autorità competenti degli Stati membri. Il fatto che gli incentivi aggiuntivi siano confermati alla presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente comporterà una ulteriore mancanza di certezza, tanto per i servizi sanitari, quanto per i produttori di originatori e per i

genericisti, riducendo gli incentivi a sviluppare e lanciare nuovi farmaci nell'UE e producendo effetti opposti rispetto alla promozione di innovazione e di accesso alle terapie.

Particolarmente critico appare l'incentivo biennale relativo alla commercializzazione negli Stati membri, introdotto alla lettera a) dell'articolo 81 della proposta di direttiva. L'incentivo, che è volto ad aumentare l'accesso ai farmaci in UE soprattutto negli Stati Membri con popolazioni ridotte, tuttavia, appare eccessivo nella durata di proroga, complesso e macchinoso in termini procedurali, opaco nelle definizioni e di efficacia non dimostrata e difficilmente raggiungibile ai fini dei risultati sull'accesso alle terapie. In generale, il lancio e la fornitura in tutti i 27 Stati membri potrebbe essere praticamente impossibile e, in particolare, per gli sviluppatori di prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) e orfani, oppure per le aziende più piccole. Inoltre, l'incentivo è soggetto a fattori legati ai processi di prezzo e rimborso e di HTA, la cui prioritizzazione e organizzazione è molto frammentata nel panorama europeo. Infine, a fronte di un'efficacia dello strumento non sufficientemente dimostrata in termini di accesso per i pazienti, l'incentivo aumenta, invece, la complessità e il burden amministrativo tanto per le aziende, quanto per gli Stati Membri.

Data protection per i prodotti Unmet Medical Need (Art. 83)

L'incentivo previsto dalla lettera b) dell'articolo 81, da leggersi in combinato disposto con l'articolo 83, stabilisce un incentivo di ulteriori sei mesi di protezione regolatoria per i medicinali che rispondono a un'esigenza medica non soddisfatta (Unmet Medical Need-UMN). Tale previsione non è accoglibile, poiché non si limita alla proroga della durata di protezione normativa dei dati ma estende, altresì, i propri effetti anche alle procedure di rimborso e prezzo dei farmaci e alle valutazioni di HTA. Il riconoscimento dell'UNM svolge infatti un ruolo chiave in tali processi, sia in termini di decisione sulla rimborsabilità, sia per il riconoscimento dell'innovatività (con i conseguenti benefici economici e di accesso ai Fondi dell'innovazione) e del valore del farmaco.

Rispetto all'incentivo introdotto alla lettera c) dell'articolo 81 si rappresenta che l'incentivo ad ottenere ulteriori 6 mesi di protezione dei dati ove siano stati condotti studi di confronto rispetto ad un comparatore pertinente appare eccessivo, soprattutto se si considera che gli studi comparativi dovrebbero rappresentare, ove applicabili, il gold standard della ricerca clinica e rappresentano la base minima di evidenza necessaria ai fini dei processi di HTA e di prezzo e rimborso. Inoltre, in alcuni casi, per determinati tipologie di medicinali (come, ad esempio, le terapie cellulari CAR-T o agli ATMP) oppure per specifiche aree terapeutiche, può non essere possibile condurre studi clinici comparativi, seppure tali medicinali possano comunque rappresentare importanti innovazioni terapeutiche. In tali situazioni questo strumento si tramuterebbe addirittura un disincentivo, o comunque in una misura non adeguatamente ricompensante. Infine, non si ritiene sufficiente il grado di coinvolgimento delle autorità nazionali nella decisione dell'EMA rispetto all'individuazione del comparatore per una sperimentazione clinica.

Data protection per i prodotti medicinali 'repurposed' (Art. 84)

L'Art. 84 prevede un incentivo di 4 anni di protezione dei dati in relazione ad una nuova indicazione di un prodotto medicinale già autorizzato in altre indicazioni e quindi 'repurposed', nel caso in cui:

- i dati (non)clinici abbiano dimostrato un 'clinical significant benefit'
- il medicinale sia stato autorizzato come generico, ibrido, biosimilare o bioibrido in accordo agli Artt. 9-12 della proposta di Direttiva e non abbia mai beneficiato della protezione dei dati o siano passati 25 anni dalla prima autorizzazione AIC.

Si segnala che la proposta di nuovo Regolamento europeo prevede all'Art. 48 la possibilità per le entità no-profit di richiedere il parere scientifico dell'EMA sulle evidenze prodotte a supporto di una nuova indicazione terapeutica (che soddisfi un "unmet medical need") di un medicinale già autorizzato in altre indicazioni. In caso di opinione positiva, è previsto l'obbligo per l'azienda titolare dell'AIC, di presentare la richiesta di autorizzazione della nuova

indicazione.

Possibili vantaggi: l'Art. 84 della proposta di Direttiva e l'Art.48 della proposta di Regolamento supportano iniziative volte a 'riposizionare' medicinali già sul mercato, che possono rappresentare un beneficio terapeutico in altre indicazioni e per i quali non devono essere affrontate le prime fasi di sviluppo (discovery, sintesi, produzione, alcuni test preclinici/clinici, etc.) con relativi tempi e costi.

Criticità: Per quanto concerne l'Art.48 del Regolamento, essendo le entità no-profit meno familiari con il mondo regolatorio ed i suoi requisiti, è necessario un adeguato supporto in fase di sviluppo. Nel progetto pilota della CE (STAMP) sul Repurposing (attualmente in corso) le entità no profit che hanno presentato progetti di repurposing ricevono da EMA e dalle Agenzie nazionali supporto regolatorio e Scientific Advice gratuiti. In linea con quest'approccio, la proposta di Regolamento prevede un supporto 'rafforzato' alle entità no profit.

Da valutare il possibile impatto per le autorità nazionali nella negoziazione del prezzo.

4. Antimicrobici

A) Introduzione di "Antimicrobial stewardship plan"

Gli Art. 6 (Annex I) e Art. 17 della nuova direttiva introducono, nel caso della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un antimicrobico, l'obbligo di integrare il dossier registrativo con un Antimicrobial stewardship plan che deve informare sulle misure di mitigazione del rischio e descrivere come il titolare di AIC intenda riportare alle autorità competenti i dati sulla resistenza a quel dato antimicrobico. Introduce inoltre la possibilità per l'autorità competente di imporre obligations nel caso di misure di mitigazione del rischio non soddisfacenti.

Potenziale vantaggio: le modifiche introdotte mirano a una maggiore attenzione e impegno da parte del titolare dell'AIC sul fronte dell'antibiotico-resistenza e a un utilizzo più consapevole degli antibiotici da parte dei medici e dei pazienti, iniziative che contribuiscono al contrasto dell'antibiotico-resistenza.

Criticità: la proposta comporta un incremento del carico di lavoro da parte dell'Agenzia e degli Stati membri per la valutazione della documentazione aggiuntiva, le eventuali obligations previste all'articolo 17, le modifiche del plan successive all'AIC. Si ipotizza inoltre un impatto economico/organizzativo per il SSN qualora, tra le misure di mitigazione del rischio, venissero introdotti test per l'utilizzo del medicinale o ulteriori procedure di monitoraggio.

Si segnalano, inoltre, alcuni punti della proposta ancora poco chiari e che richiederanno maggiore definizione e approfondimento quali ad esempio: l'allineamento dei piani proposti dai titolari di AIC con quelli vigenti a livello dei singoli paesi; la mancata definizione delle modalità/tempistiche della valutazione periodica e dell'aggiornamento per la valutazione dell'impatto sulle attività dell'agenzia; il mancato riferimento a requisiti specifici per test di suscettibilità e parametri di riferimento; il mancato riferimento alla cross resistenza; la mancata chiarezza sull'applicabilità o meno di questa introduzione ai vaccini e alla problematica di insorgenza di resistenza e minore efficacia.

Proposta: la proposta è quella di considerare la fattibilità e l'opportunità di inserire questa specifica sezione all'interno del già previsto RMP (medication error/appropriatezza di uso/rischio potenziale di sviluppo di resistenze da uso inappropriato). All'interno di un RMP, con schema e flussi già consolidati, sarebbe più funzionale sia dal punto di vista regolatorio che procedurale senza introdurre un'ulteriore procedura.

B) Dettagli sul confezionamento nel caso di antimicrobici

L'Annex 1, prevede nel caso di antimicrobici che il confezionamento corrisponda alla posologia e alla durata del trattamento.

Potenziali vantaggi: la misura costituirebbe un ulteriore strumento contro l'uso inappropriato degli antimicrobici e impedisce la possibilità di utilizzare i residui di medicinali per successive automedicazioni, condizioni entrambe che contribuiscono allo sviluppo di antimicrobico-resistenza.

Incertezze: nel caso si intenda procedere con l'introduzione di confezioni predisposte nella fase di produzione del medicinale, si segnala la difficoltà di individuare e allestire per uno stesso antibiotico differenti confezionamenti adatti alla posologia e durata di trattamento in funzione della specifica indicazione terapeutica.

C) Materiale educativo per operatori sanitari e Patients awareness card

L'Articolo 69 intende introdurre, nel caso di antimicrobici, l'obbligo di predisporre del materiale educativo per gli operatori sanitari sul corretto utilizzo del medicinale e una carta informativa per il paziente. Entrambe le misure intendono aumentare l'informazione e la consapevolezza nella prescrizione e nell'uso contribuendo così a un utilizzo più corretto del medicinale.

Criticità: L'introduzione di documentazione aggiuntiva da valutare nella fase iniziale autorizzativa e nei suoi successivi aggiornamenti costituire un aumento delle attività necessarie per la valutazione delle procedure centralizzate. Una delle criticità maggiori risiede nell'allineamento delle indicazioni nel materiale educativo alle linee guida dei singoli paesi. Inoltre, nelle condizioni che presuppongono l'attesa dei risultati dei test di sensibilità, in assenza di soluzioni automatiche/immediate si potrebbero avere ripercussioni sfavorevoli sulla gestione terapeutica con possibile ritardo delle cure.

Per quanto attiene la "awareness card" occorre valutare l'utilità di dare materiale informativo al paziente, in aggiunta al foglio illustrativo, per un medicinale sottoposto a prescrizione medica. Un "awareness box" che riporta unicamente il warning che "improper use and disposal of the medicinal product contributes to antimicrobial resistance" potrebbe essere poco efficace nel veicolare l'informazione al paziente in quanto troppo generico.

Proposta: In alternativa alla totalità o a parte degli interventi inclusi nella proposta, si suggerisce di evidenziare il problema delle antimicrobico-resistenze in un apposito box dedicato sul foglio illustrativo.

D) Prescrizione antibiotici

L'Art. 51 inserisce gli antimicrobici nella lista dei medicinali soggetti a prescrizione medica e conferisce ai MS la facoltà di porre condizioni aggiuntive sulla prescrizione di antimicrobici, restringere la validità della ricetta e limitare le quantità prescritte con la quantità necessaria per il trattamento della patologia in atto, oltre a sottomettere alcuni antimicrobici a prescrizioni limitative o speciali. Si ritiene che la misura proposta non ha impatto sul piano nazionale, dal momento che in Italia è già prevista questa modalità prescrittiva.

5. Prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) preparati nell'ambito dell'"hospital exemption" (Art.2)

La proposta di cui all'art.2 introduce misure volte ad uniformare a livello europeo l'autorizzazione, l'impiego ed il monitoraggio di prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) preparati nell'ambito dell'"hospital exemption", in linea con quanto riportato nel considerando 18. Impone obblighi per le autorità competenti degli Stati membri (SM) di comunicazione annuale presso EMA dei dati relativi ad uso, sicurezza ed efficacia di prodotti ATMP usati sotto 'hospital exemption' (HE) nonché la comunicazione ad EMA e agli Stati membri nei casi in cui la HE è revocata per motivi di efficacia e sicurezza. Al fine di consentire quanto su previsto, EMA, in collaborazione con le autorità degli SM e CE istituisce e mantiene un 'data repository'.

Potenziati vantaggi: l'introduzione di misure volte ad armonizzare il quadro di applicazione a livello europeo e strumenti di condivisione delle informazioni aggiornate relativamente all'utilizzo di prodotti ATMP sotto "hospital exemption" è certamente auspicabile ed ha la potenzialità di identificare precocemente eventuali segnali di sicurezza o mancata efficacia.

Criticità: occorrerà verificare l'impatto sull'attuale normativa nazionale (Decreto 16 gennaio 2015 -Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva). Andrà inoltre valutato l'impatto organizzativo ed il carico di lavoro aggiuntivo

derivante dall'introduzione degli obblighi di alimentazione del "data repository" europeo

6. Biosimilari /Bio-hybrids (Artt. 10-11)

La nuova Direttiva (rif. Art. 10 e 11) non cita più l'obbligo di presentare risultati di studi non-clinici e di studi clinici a supporto delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare, rimandando ai requisiti previsti nell'Allegato della Direttiva e nelle linee guida di riferimento. Per quanto concerne gli aspetti di "qualità", la dimostrazione dell'analytical comparability rispetto al prodotto di riferimento, a supporto della dimostrazione di biosimilarità, continua ad essere considerata cardine ai fini dell'autorizzazione in commercio di un biosimilare.

L'Art.11 prevede inoltre l'introduzione di una nuova tipologia di prodotti denominati "bio-ibridi", cioè biosimilari aventi dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e/o indicazioni terapeutiche diverse dal medicinale di riferimento. Per i bio-ibridi è prevista la presentazione sia di studi non-clinici sia di dati clinici a supporto delle domande di autorizzazione, al fine di supportare adeguatamente il "bridging" con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale biologico di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza o efficacia del medicinale bio-ibrido.

Potenziati vantaggi: le modifiche proposte porteranno ad un ulteriore impulso all'introduzione sul mercato di medicinali biosimilari/bio-ibridi, semplificando il data-package necessario all'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò avrà certamente un impatto positivo sull'accessibilità economica e sulla sostenibilità del sistema sanitario, con misure che sostengano la concorrenza dei medicinali biosimilari/bio-ibridi.

Criticità:l'eliminazione dalla Direttiva dell'obbligo di sottomettere "results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials", sebbene rilevante, configura una criticità "modesta" della modifica in quanto tale flessibilità risulta già in parte anticipata nelle linee guida tecniche di riferimento (es. LG EMA CHMP/437/04).

Biosimilari: Incertezze sulla tipologia e quantità di dati supplementari da sottomettere per ottemperare ai criteri dell'Annex II della Direttiva (non definiti).

Bio-ibridi: Incertezze sulla tipologia e quantità di dati pre-clinici e clinici da sottomettere per supportare il "bridging" con il medicinale biologico di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza o efficacia del medicinale bio-ibrido, ottemperando ai criteri dell'Annex II della Direttiva (non definiti).

Proposta: fornire nell'Annex II e/o in altri atti delegati informazioni dettagliate in merito alla tipologia di dati necessari a supportare le domande di autorizzazione relative a biosimilari e bio-ibridi.

7. Adapted frameworks (Art.28)

Si prevede la possibilità di adottare requisiti scientifico-regolatori specifici (ad hoc) per prodotti medicinali o categorie di medicinali inclusi nell'Annex VII, che rispondono ai seguenti criteri:

- presentano caratteristiche peculiari tali da non poter essere valutati secondo i normali requisiti regolatori
- le caratteristiche peculiari hanno un impatto positivo su qualità, efficacia e sicurezza del(i) prodotto(i) o forniscono un grande contributo all'accesso dei pazienti alle terapie o alla gestione del paziente

Si segnala che nell'Annex VII proposto sono elencati soltanto i medicinali contenenti fagi (terapia fagica) con composizione variabile a seconda del contesto clinico. L'Art. 28 prevede comunque che la Commissione aggiorni la lista nell'Annex VII in linea con il progresso tecnico-scientifico.

8. Trasparenza sui finanziamenti pubblici in supporto alla ricerca e allo sviluppo (Art.57)

L'art.57 prescrive trasparenza sui fondi pubblici a supporto della ricerca e dello sviluppo di un prodotto autorizzato: entro 30 gg dall'autorizzazione il titolare deve pubblicare un report che

riporti l'entità e la tempistica del supporto finanziario ricevuto, le autorità o organismi pubblici che lo hanno concesso, l'entità legale che lo ha ricevuto, garantire l'aggiornamento del report). Il link al report verrà pubblicato sul sito web delle autorità dei SM e dell'EMA. Potenziale vantaggio: la misura va positivamente nella direzione dell'aumento della trasparenza in materia di finanziamenti alla ricerca e allo sviluppo. Criticità: È responsabilità degli SM verificare il rispetto di quanto previsto. Si dovranno implementare attività e strumenti per adempiere a tale attività.

9. Unmet Medical Need (UNM) (Art.83):

L'Art.83 specifica criteri generali per la definizione dei prodotti medicinali che rispondono ad un 'Unmet medical need':

- indicazione terapeutica relativa ad una patologia gravemente debilitante o potenzialmente fatale
- non vi devono essere altri medicinali autorizzati o, se presenti, la patologia target dell'indicazione presenta ancora un'alta morbilità o mortalità
- l'uso del medicinale deve risultare in una riduzione significativa della morbilità o mortalità nella popolazione target.

Nel considerando 50, per assicurare che il concetto di UMN rifletta conoscenze aggiornate sugli aspetti scientifici e tecnologici nelle malattie neglette, la proposta di Direttiva rimanda alla necessità di definire con maggiore precisione tali criteri, mediante atti successivi basati su una valutazione scientifica da parte di EMA, che dovrà prevedere un processo ampio di consultazione presso altre autorità o organismi, e tenendo conto di iniziative scientifiche a livello Europeo o degli Stati membri relative a UMN. Il richiamo è all'Art.162 della nuova proposta di Regolamento europeo, in cui sono inclusi esplicitamente anche gli organismi HTA nei processi di consultazione.

Potenziale vantaggio: Si ritiene che tale proposta abbia il potenziale merito di rendere la norma "future proof" stabilendo il principio di una valutazione condivisa anche con gli organismi HTA e con gli Stati membri nella successiva definizione di criteri più dettagliati e verosimilmente 'disease-tailored'.

Impatto: Si ravvisa la necessità di seguire attivamente le fasi successive di definizione dei criteri suddetti.

Per quanto riguarda le modifiche (di drafting e/o merito) ritenute necessarie od opportune, si rinvia alla tabella di corrispondenza allegata.

Per completezza si rappresenta che il 29 marzo 2023, la Presidenza del Consiglio dei Ministri ha formulato un "position paper", allegato, sulla revisione della legislazione Ue in materia di prodotti farmaceutici che ha indicato alcune criticità della proposta.

Inoltre, si rappresenta che sebbene nessuna posizione ufficiale, finora, è stata espressa dall'AIFA sulla proposta di revisione della legislazione farmaceutica, la Commissione Europea sta già collaborando con l'EMA e i Comitati ad essa afferenti e con le Autorità competenti degli Stati Membri per il tramite del Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh) afferente ai capi dell'Agenzia dei Medicinali (HMA), in considerazione del ruolo cruciale che tali istituzioni svolgono nella regolamentazione dei medicinali e nell'attuazione della legislazione farmaceutica. In tale sede, attraverso la predisposizione di documenti ad hoc, detti Concept Paper, sono state avanzate diverse proposte di revisione della nuova normativa.

C. Valutazione d'impatto

1. Impatto finanziario

Si ritiene opportuno evidenziare che per poter procedere ad una compiuta analisi dei costi gravanti sul bilancio nazionale, appare necessario attendere i futuri sviluppi negoziali relativi al progetto di norma di cui trattasi. Tuttavia di seguito si riportano alcune analisi preliminari.

Nuove attività: in generale, le nuove attività previste dalla proposta di direttiva – ad esempio lo svolgimento di ispezioni congiunte, la valutazione tecnica anche nella fase di validazione al fine di individuare le domande gravemente carenti, lo svolgimento dei compiti relativi al rafforzamento della valutazione (ERA), la valutazione degli ASMF, le procedure informatizzate, il monitoraggio post-marketing – determinano la necessità di incrementare le risorse umane e strumentali dell’AIFA. Inoltre, potrebbe anche essere necessario integrare i sistemi di analisi dei dati di farmacovigilanza con lo sviluppo di tecniche di intelligenza artificiale per potenziare le analisi.

Semplificazione delle attività: Con riferimento ai medicinali generici e biosimilari (artt. 9 e 11), si evidenzia una possibile riduzione per l’AIFA degli introiti derivanti dalle tariffe relative alla sottomissione di variazioni di AIC per adeguamento del Risk Management Plan all’originator (cfr. Art. 91). Inoltre, si rileva, un possibile impatto finanziario per l’AIFA derivante dalla previsione di una validità illimitata dell’autorizzazione in commercio (cfr. Art. 46), che pertanto eliminerebbe l’obbligo del rinnovo di AIC.

Incentivi alla data protection: Si evidenzia che per poter procedere ad una compiuta analisi dei costi gravanti sul bilancio nazionale, derivati dalle novità introdotte agli articoli 81-84, sarà necessario attendere i futuri sviluppi negoziali relativi al progetto di riforma, nonché produrre analisi di dettaglio sulla base di previsioni e stime. In ogni caso, in prima analisi, sebbene la protezione normativa dei dati sia ridotta da 8 a 6 anni, il pacchetto di incentivi introdotto dagli articoli 81-84 ha come effetto potenziale quello di estendere i periodi di protezione normativa oltre quelli già in essere e, quindi, incidere negativamente sull’ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari e, in ultima analisi, sull’accesso dei pazienti alle terapie e sulla sostenibilità della spesa farmaceutica. In Italia la normativa di settore (Legge 8 agosto 1996, n. 425) prevede che i medicinali a brevetto scaduto sono classificati nella medesima classe di rimborsabilità del corrispondente medicinale originatore se offerto se viene offerto a un prezzo almeno del 20% inferiore. Pertanto, ogni proroga della protezione normativa dei dati, comportando un ritardo all’ingresso sul mercato dei medicinali equivalenti e biosimilari, può produrre un incremento di spesa pubblica minimo del 20% i medicinali cui la proroga è riconosciuta. Inoltre, la negoziazione del prezzo dei medicinali generici e biosimilari e la conseguente competitività che si genera sul mercato possono produrre riduzioni di prezzo anche maggiori, fino a valori superiori al 70%. Si aggiunga che, al fine di semplificare e incentivare il rapido accesso sul mercato dei farmaci generici e dei biosimilari, in Italia sono state introdotte procedure semplificate di negoziazione automatica del prezzo di generici e biosimilari. Ai sensi del D.M. 4 aprile 2013 sono stati, quindi, fissati scaglioni di sconto, proporzionati ai livelli di spesa farmaceutica pubblica, di recente aggiornati dal D.M. 21 luglio 2022: tali scaglioni oscillano tra il 25% e il 70% di riduzione del prezzo.

2. Effetti sull’ordinamento nazionale

L’Italia, in qualità di Stato membro, dovrà procedere a recepire la nuova direttiva attraverso un atto legislativo nazionale, di fonte primaria, di abrogazione del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 nonché ad adeguare la normativa secondaria rilevante in materia, ad esempio il Decreto 30 aprile 2015 - *Procedure operative e soluzioni tecniche per un’efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell’articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228.*

L’Italia dovrà notificare tali misure nazionali di recepimento con informazioni sufficientemente chiare e precise, indicando quali disposizioni del diritto nazionale recepiscono quali disposizioni di una direttiva.

Tale attività deve essere svolta per ciascun obbligo, non soltanto a livello di "articolo".

Si segnala infine l’opportunità di valutare l’impatto dell’atto in esame rispetto alla normativa italiana per quanto concerne la valutazione del rischio ambientale.

3. Effetti sulle competenze regionali e delle autonomie locali

La norma incide sulle competenze regionali e delle autonomie locali ai sensi di quanto previsto dalla Costituzione; pertanto la relazione dovrà essere inviata alle Regioni, per il tramite delle loro

Conferenze (art. 24, comma 2 della legge n. 234/2012).

Tra gli impatti, si segnala che il sistema italiano di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA che per lo svolgimento delle sue attività a livello del territorio nazionale si avvale delle Regioni, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza, delle ASL, delle Aziende Ospedaliere, degli IRCCS e di tutti gli operatori sanitari. Un aumento del carico di lavoro per l'autorità centrale ha inevitabilmente anche un impatto su quelle locali che potenzialmente potrebbero trovarsi a dover gestire una mole di dati maggiore. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a livello della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono dal punto di vista operativo gestite dalle strutture locali distribuite nell'intero territorio nazionale.

4. Effetti sull'organizzazione della pubblica amministrazione

Si rappresenta, seppur in via preliminare, che la rilevanza delle modifiche, che il provvedimento in esame propone di introdurre, comporterà un impatto significativo sull'organizzazione di AIFA, in termini di: **(i)** revisione delle procedure; **(ii)** necessario incremento delle risorse umane, incluse quelle che richiedono un specifico expertise, e strumentali; **(iii)** necessario coordinamento con enti europei, tra cui l'EMA e l'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA); e **(iv)** necessario coordinamento con le amministrazioni coinvolte nella valutazione di alcuni profili relativi ai medicinali, come ad esempio la valutazione dell'impatto ambientale.

Per completezza, si rappresenta infine che la proposta normativa prevede anche alcune semplificazioni, determinando minori oneri amministrativi.

5. Effetti sulle attività dei cittadini e delle imprese

Il presente provvedimento potrebbe comportare un impatto sui cittadini e sulle aziende farmaceutiche, in quanto, tra i molti aspetti, prevede l'introduzione di elementi di semplificazione nelle procedure (es. in termini di semplificazione delle procedure di autorizzazione dei medicinali generici e biosimilari tramite l'esenzione a condurre i piani di gestione del rischio e in termini di semplificazione delle procedure post-autorizzative tramite la previsione di rendere la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali illimitata, riservando la necessità di rinnovo della stessa a casi limitati).

Secondo le previsioni della Commissione europea, le PMI e i soggetti non commerciali coinvolti nello sviluppo dei medicinali beneficeranno in particolare della prevista semplificazione delle procedure, di un uso più ampio di processi elettronici e della riduzione degli oneri amministrativi. La proposta mira inoltre a ottimizzare il sostegno normativo (ad esempio la consulenza scientifica) alle PMI e alle organizzazioni non commerciali, con conseguente ulteriore riduzione dei costi amministrativi per tali soggetti.

Al fine di consentire che l'innovazione raggiunga i pazienti e migliori l'accesso in tutta l'UE ai medicinali e al contempo di promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'UE, in particolare delle piccole e medie imprese, viene proposto un sistema di incentivi, in particolare nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte, e si propongono misure destinate a semplificare e razionalizzare le procedure e a creare un quadro agile e adeguato alle esigenze future. Tuttavia, le misure volte alla riduzione della tutela della proprietà intellettuale potrebbero costituire un rischio per gli investimenti che non sarebbe compensato dal citato sistema di incentivi modulari che di fatto presuppone una valutazione comparativa complicata e onerosa dal punto di vista degli adempimenti a fronte di un non ben definito beneficio economico.

La riduzione della protezione regolatoria potrebbe produrre impatti negativi sulla ricerca e indebolire l'attrattiva degli investimenti nella ricerca e sviluppo da parte delle aziende, nonché il tempestivo lancio di nuovi medicinali in UE. Inoltre, la capacità delle PMI di adeguarsi alla modulazione degli incentivi legati al lancio sul mercato in tutti gli Stati membri in modo tempestivo è potenzialmente critica e di difficile attuazione.

Altro

L'AIFA si riserva di fornire integrazioni circa profili critici e ulteriori contributi che dovessero emergere nel corso dell'esame del provvedimento nell'ambito delle competenti sedi istituzionali nazionali e comunitarie e anticipa che la posizione dell'Agenzia potrà evolvere in base anche alle consultazioni con le altre amministrazioni e le parti interessate coinvolte.

Tabella di corrispondenza
ai sensi dell'art. 6, comma 5, della legge n. 234/2012
(D.P.C.M. 17marzo 2015)

Oggetto dell'atto: Proposta di DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE
<ul style="list-style-type: none"> - Codice della proposta: COM(2023) 192 final del 26 aprile 2023 - Codice interistituzionale: 2023/0132(COD) - Amministrazione con competenza prevalente: Ministero della salute – Agenzia italiana del farmaco ...

<p>Disposizione del progetto di atto legislativo dell'Unione europea: (articolo e paragrafo) La presente proposta di Direttiva abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE, prevedendo una nuova legislazione del codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.</p>	<p>Norma nazionale vigente: La Direttiva 2001/83 è stata recepita in Italia con il decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 (Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano).</p>	<p>Commento (natura primaria o secondaria della norma, competenza ai sensi dell'art. 117 della Costituzione, eventuali oneri finanziari, impatto sull'ordinamento nazionale, oneri amministrativi aggiuntivi, amministrazioni coinvolte, eventuale necessità di intervento normativo di natura primaria o secondaria) Tenuto conto che a livello dell'Unione è stato ritenuto opportuno procedere alla revisione delle norme relative al codice dei medicinali ad uso umano attraverso l'abrogazione dell'attuale direttiva 2001/83 si auspica che a livello di normativa nazionale ciò possa determinare l'abrogazione del decreto legislativo 219/2006 ad opera di un nuovo decreto legislativo di recepimento della presente proposta.</p>
<p>Articolo 2 - Medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera 1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 1, soltanto il presente articolo si applica ai medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente alle prescrizioni di cui al paragrafo 3 e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva</p>	<p>Dlgs 219/2006 Articolo 3 Fattispecie escluse dalla disciplina 1-f-bis) A qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE)n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del</p>	<p>Previsione normativa in ordine al regime di esenzione ospedaliera che necessita di integrazione all'atto del recepimento.</p>

MODELLO

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

<p>responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente ("medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera").</p> <p>2. La fabbricazione di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera è subordinata all'approvazione da parte dell'autorità competente dello Stato membro ("approvazione dell'esenzione ospedaliera"). Gli Stati membri notificano qualsiasi approvazione di questo tipo all'Agenzia, così come ogni loro modifica successiva. La domanda per l'approvazione dell'esenzione ospedaliera è presentata all'autorità competente dello Stato membro in cui è ubicato l'ospedale.</p> <p>3. Gli Stati membri provvedono affinché i medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera soddisfino prescrizioni equivalenti alle buone prassi di fabbricazione e alla tracciabilità per i medicinali per terapie avanzate di cui, rispettivamente, agli articoli 5 e 15 del regolamento (CE) n. 1394/200732, nonché prescrizioni in materia di farmacovigilanza equivalenti a quelle previste a livello di Unione a norma del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].</p> <p>4. Gli Stati membri provvedono affinché i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera siano raccolti dal titolare dell'approvazione dell'esenzione ospedaliera e dallo stesso comunicati all'autorità competente dello Stato membro almeno una volta l'anno. L'autorità competente dello Stato membro riesamina tali dati e verifica la conformità dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera alle prescrizioni di cui al paragrafo 3.</p> <p>5. Se un'approvazione dell'esenzione ospedaliera è revocata a causa di preoccupazioni in materia di sicurezza o efficacia, l'autorità competente degli Stati membri che l'ha approvata ne informa l'Agenzia e le autorità competenti degli altri Stati membri.</p> <p>6. L'autorità competente dello Stato membro trasmette annualmente all'Agenzia i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un archivio di tali dati.</p> <p>7. La Commissione adotta atti di esecuzione al fine di specificare quanto segue: a) i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera di cui al paragrafo 1, secondo comma, comprese le evidenze relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera ai fini dell'approvazione in questione e di successive modifiche; b) il formato per la raccolta e comunicazione dei dati di cui al paragrafo 4; c) le modalità per lo scambio di conoscenze tra i titolari delle approvazioni dell'esenzione ospedaliera all'interno dello stesso Stato membro o di Stati membri diversi; d) le modalità per la preparazione e l'uso di medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera su base non ripetitiva. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.</p>	<p>Consiglio, del 13 novembre 2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente. La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA ((secondo specifiche tecniche stabilite con decreto del Ministro della salute, sentita l'AIFA)). La stessa Agenzia provvede affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui alla presente lettera, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004.</p> <p>DECRETO 16 gennaio 2015 Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva</p>	<p>Il regime di esenzione ospedaliera che la proposta di direttiva si propone di introdurre è per diversi aspetti migliorativo rispetto al sistema attuale, con particolare riguardo alla previsione dell'autorizzazione per indicazione e non più per singola richiesta, che determina conseguentemente una semplificazione amministrativa rispetto al regime attuale.</p> <p>Tuttavia, la normativa oggetto di commento potrebbe determinare un potenziale aumento del carico di lavoro dell'AIFA, anche conseguente alla previsione dell'obbligo in capo a quest'ultima di trasmettere all'EMA i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera.</p> <p>Per ulteriori chiarimenti si rimanda alla Relazione, paragrafo 3.</p>
---	--	--

MODELLO

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

<p>8. L'Agenzia presenta alla Commissione una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle approvazioni delle esenzioni ospedaliere sulla base dei contributi degli Stati membri e dei dati di cui al paragrafo 4. La prima relazione è presentata tre anni dopo [OP: inserire la data: 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e le successive ogni cinque anni.</p>		
<p>Articolo 3 Eccezioni in determinate circostanze</p> <p>1. Per rispondere ad esigenze speciali, uno Stato membro può escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, preparati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità. Tuttavia in tal caso gli Stati membri incoraggiano gli operatori sanitari e i pazienti a comunicare i dati sulla sicurezza dell'uso di tali prodotti all'autorità competente dello Stato membro conformemente all'articolo 97. Per gli allergeni forniti a norma del presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro possono chiedere la presentazione di informazioni pertinenti conformemente all'allegato II.</p> <p>2. Fatto salvo l'articolo 30 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente l'uso e la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.</p> <p>3. Gli Stati membri assicurano che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. Tali disposizioni si applicano indipendentemente dal rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata.</p> <p>4. Il paragrafo 3 non incide sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi di cui alla [direttiva 85/374/CEE del Consiglio33 – OP: sostituire il riferimento con quello del nuovo strumento di cui al documento COM(2022) 495 in seguito all'adozione].</p>	<p>Art.5. Casi di non applicazione del titolo III</p> <p>1. Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.</p> <p>2. In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza.</p> <p>3. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 2, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i produttori e gli operatori sanitari non sono soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è Raccomandato o prescritto dal Ministro della salute.</p> <p>4. Resta salva la responsabilità per danno da prodotti difettosi, prevista dal decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206.</p>	<p>La presente proposta intende disciplinare la preparazione e la somministrazione di medicinali allergeni all'interno delle deroghe previste al quadro normativo applicabile ai medicinali.</p> <p>Si ravvisa, tuttavia, la necessità di prevedere una disciplina più specifica e mirata per questa categoria di prodotti, che dovrebbe essere riflessa negli allegati alla proposta. Nello specifico, si propone di prevedere all'Allegato I, al momento dell'aggiornamento mediante gli atti delegati previsti, una sezione che definisca i requisiti per gli allergeni al fine di consentire una regolamentazione adeguata di questa tipologia di medicinali a livello europeo.</p>
<p>Articolo 4 Definizioni</p> <p>1. Ai fini della presente direttiva si applicano le definizioni seguenti:</p> <p>1) "medicinale": qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che soddisfi almeno una delle condizioni seguenti: a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di</p>	<p>Art. 1. Definizioni</p> <p>1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:</p> <p>a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine medicinale: 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che</p>	<p>Si ritiene opportuno modificare alcune definizioni previste dalla proposta di direttiva.</p> <p>A) Modifica definizione "medicinale biologico"</p>

MODELLO

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

<p>ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;</p> <p>2) "sostanza": ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere: a) umana, come: tessuti e cellule, sangue umano, secrezioni umane e derivati del sangue umano; b) animale, come: animali interi, organi animali e loro parti, tessuti e cellule animali, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, sangue animale e suoi derivati; c) vegetale, come: piante, comprese le alghe, parti di piante, secrezioni ed essudati vegetali, sostanze ottenute per estrazione; d) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi; e) microrganismi, come: batteri, virus e protozoi; f) funghi, compresi i microfunghi (lievito);</p> <p>3) "sostanza attiva": qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche ovvero a stabilire una diagnosi medica;</p> <p>4) "materiale di partenza": qualsiasi materia dalla quale è fabbricata o estratta una sostanza attiva;</p> <p>5) "eccipiente": qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva;</p> <p>6) "eccipiente funzionale": un eccipiente che contribuisce o migliora le prestazioni di un medicinale o svolge un'azione accessoria a quella della sostanza attiva, ma che non fornisce di per sé un contributo terapeutico;</p> <p>7) "medicinale per terapia avanzata": un medicinale per terapia avanzata quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007;</p> <p>8) "allergene": qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante;</p> <p>9) "autorità competenti": l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri;</p> <p>10) "Agenzia": l'Agenzia europea per i medicinali;</p> <p>11) "non clinico": uno studio o una prova in vitro, in silico o in chemico, o una prova in vivo non eseguita su esseri umani, concernente l'indagine sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale. Tali prove possono comprendere saggi semplici e complessi basati su cellule umane, sistemi microfisiologici, compresi organi su chip (organ-on-chip), modellizzazione computerizzata, altri metodi di prova basati sulla biologia umana o non umana e prove su animali;</p> <p>12) "medicinale di riferimento": un medicinale che è o è stato autorizzato nell'Unione a norma dell'articolo 5, conformemente all'articolo 6;</p> <p>13) "medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento;</p> <p>14) "medicinale biologico": un medicinale la cui sostanza attiva è prodotta o estratta da una</p>	<p>può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;</p> <p>b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere: 1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati; 2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue; 3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione; 4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;</p> <p>c) medicinale immunologico: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;</p> <p>d) medicinale omeopatico: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;</p> <p>e) radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;</p> <p>f) generatore di radionuclidi: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;</p> <p>g) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;</p> <p>h) precursore di radionuclidi: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima</p>	<p>La nuova definizione di "medicinale biologico" (rif. Art. 4) risulta incentrata sui seguenti aspetti cardine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonte "biologica" del materiale di partenza per la produzione di un medicinale biologico; • "complessità" di un medicinale biologico e dei relativi saggi necessari per la sua caratterizzazione e per determinarne il profilo di qualità. <p>Nella nuova definizione di "medicinale biologico" viene eliminato il paradigma che il prodotto sia definito strettamente dal relativo processo di produzione (processo®prodotto). Viene altresì eliminato il dettaglio delle tipologie di prodotti da considerare di "default" come medicinali biologici (es. ATMP, immunologici).</p> <p>Potenziale vantaggi:</p> <p>L'eliminazione del riferimento al "processo produttivo" dalla definizione di medicinale biologico favorisce l'introduzione di modifiche minori al processo di produzione finalizzate ad ottimizzazioni tecniche e/o adattamenti del processo in nuovi siti di produzione. Il processo di produzione rimarrà comunque un attributo cruciale di un medicinale biologico e verrà controllato tramite opportune misure di controllo del processo e del prodotto (i.e. control strategy).</p> <p>Si evidenzia che l'eliminazione del paradigma "processo®prodotto" risulta in linea con le conoscenze tecniche acquisite negli ultimi anni sui medicinali biologici e agevolerà l'aggiunta di nuovi siti di produzione per uno specifico medicinale</p>
---	--	---

MODELLO

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

<p>fonte biologica e che, a causa della sua complessità, può richiedere per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di prove fisicochimico-biologiche, insieme alla relativa strategia di controllo;</p> <p>15) "lettera di accesso": un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, attestante che tali dati possono essere utilizzati a vantaggio di terzi da un'autorità competente o dalla Commissione ai fini della presente direttiva;</p> <p>16) "medicinale ad associazione fissa": un medicinale costituito da un'associazione di sostanze attive, destinato ad essere immesso in commercio come un'unica forma farmaceutica;</p> <p>17) "confezione multimedicinale": una confezione che contiene più di un medicinale con un unico nome di fantasia e destinata ad essere utilizzata in un trattamento medico, quando i singoli medicinali contenuti nella confezione sono somministrati contemporaneamente o in sequenza a scopo medico;</p> <p>18) "radiofarmaco": qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico;</p> <p>19) "generatore di radionuclidi": qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui è prodotto un radionuclide discendente che è quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;</p> <p>20) "kit": qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;</p> <p>21) "precursore di radionuclidi": qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;</p> <p>22) "antimicrobico": qualsiasi medicinale con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzato per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali e gli antimicotici;</p> <p>23) "combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico": una combinazione di un medicinale con un dispositivo medico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, se: a) i due elementi costituiscono un prodotto integrato e l'azione del medicinale è principale e non accessoria a quella del dispositivo medico; o b) il medicinale è destinato ad essere somministrato dal dispositivo medico e i due sono immessi in commercio in modo tale da costituire un unico prodotto integrato destinato esclusivamente ad essere utilizzato nella combinazione in questione e il dispositivo medico non è riutilizzabile;</p> <p>24) "medicinale combinato per terapia avanzata": un medicinale per terapia avanzata combinata quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007, anche quando un medicinale di terapia genica costituisce parte di un medicinale combinato per terapia avanzata;</p> <p>25) "medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico": un medicinale presentato in una confezione con un dispositivo medico o da utilizzare con un dispositivo</p>	<p>della somministrazione;</p> <p>i) medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione e le immunoglobuline di origine umana;</p> <p>l) reazione avversa: la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;</p> <p>m) reazione avversa grave: la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;</p> <p>n) reazione avversa inattesa: la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito;</p> <p>o) rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza: i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 130;</p> <p>p) studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione: lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio per la sicurezza, correlato ad un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione;</p> <p>q) abuso di medicinali: l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico;</p> <p>r) distribuzione all'ingrosso di medicinali: qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con i produttori o i loro depositari, con gli importatori, con gli altri distributori all'ingrosso e nei confronti dei farmacisti o degli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico;</p> <p>s) obbligo di servizio pubblico: l'obbligo per i grossisti di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere</p>	<p>biologico, con conseguente aumento della capacità produttiva e riduzione dei rischi di "shortage".</p> <p>Inoltre, l'eliminazione dalla classificazione di default come "biologici" dei medicinali immunologici e dei medicinali per terapia avanzata (ATMPc) rappresenta un aggiornamento dovuto della definizione, visto che alcuni vaccini e prodotti per terapia genica possono essere prodotti tramite processi di sintesi chimica (es. mRNA, DNA).</p> <p>Criticità:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eliminazione paradigma "processo®prodotto": possibile abuso nell'introduzione di adattamenti/ottimizzazioni tecniche/modifiche minori dei processi di produzione che portino di fatto all'introduzione di processi di produzione "alternativi" per un medicinale biologico (esplicitamente vietati dalla normativa vigente) che abbiano un potenziale impatto sul profilo di qualità/sicurezza/efficacia del medicinale. Semplificazione definizione/eliminazione elenco tipologia medicinali classificati come "biologici": Possibile classificazione erronea o non armonizzata dei medicinali biologici da parte di agenzie regolatorie e stakeholders impegnati nello sviluppo di nuovi medicinali, con particolare riferimento ai prodotti di non facile classificazione e/o classificati diversamente in accordo alla normativa vigente (es. vaccini mRNA, prodotti di gene editing, oligonucleotidi/peptidi di grosse
--	---	---

MODELLO

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

<p>medico specifico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, e menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;</p> <p>26) "combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico": una combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico (quale definito dal regolamento (UE) 2017/745) in cui i due elementi sono destinati ad essere utilizzati in una data combinazione conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto;</p> <p>27) "medicinale immunologico": a) qualsiasi vaccino o allergene; o b) qualsiasi medicinale costituito da tossine o sieri utilizzato allo scopo di indurre un'immunità passiva o diagnosticare lo stato di immunità;</p> <p>28) "vaccino": qualsiasi medicinale destinato a generare una risposta immunitaria per la prevenzione, compresa la profilassi in seguito ad esposizione, e per il trattamento di malattie causate da un agente infettivo;</p> <p>29) "medicinale di terapia genica": un medicinale, ad eccezione dei vaccini contro le malattie infettive, contenente o costituito da: a) una sostanza o un'associazione di sostanze destinata a modificare il genoma ospite in modo specifico per sequenza oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tale modifica; o b) un acido nucleico ricombinante o sintetico utilizzato negli esseri umani o somministrato agli esseri umani al fine di regolare, sostituire o aggiungere una sequenza genetica che ne medi l'effetto mediante trascrizione o traduzione del materiale genetico trasferito oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tali modifiche;</p> <p>30) "medicinale di terapia cellulare somatica": un medicinale biologico avente le caratteristiche seguenti: a) contiene o è costituito da cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o è costituito da cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore; b) è presentato come avente proprietà atte a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato negli esseri umani o è loro somministrato a tal fine. Ai fini della lettera a), le manipolazioni elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007 non sono in particolare da considerare manipolazioni rilevanti;</p> <p>31) "medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dai medicinali per terapie avanzate": qualsiasi medicinale contenente, costituito da o derivato da una sostanza di origine umana (SoHO), quale definita nel regolamento [regolamento sulle sostanze di origine umana], diversa da tessuti e cellule, che sia di coerenza standardizzata e sia preparato mediante: a) un metodo che comporta un processo industriale comprendente la messa in comune di donazioni; o b) un procedimento che estrae un principio attivo dalla sostanza di</p>	<p>alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione;</p> <p>t) rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: la persona designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato come rappresentante locale;</p> <p>u) prescrizione medica: ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;</p> <p>v) denominazione del medicinale: la denominazione che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;</p> <p>z) denominazione comune: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), di norma nella versione ufficiale italiana o, se questa non è ancora disponibile, nella versione inglese; soltanto, in mancanza di questa, è utilizzata la denominazione comune consuetudinaria;</p> <p>aa) dosaggio del medicinale: il contenuto in sostanza attiva espresso, a seconda della forma farmaceutica, in quantità per unità posologica, per unità di volume o di peso;</p> <p>bb) confezionamento primario: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;</p> <p>cc) imballaggio esterno o confezionamento secondario: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;</p> <p>dd) etichettatura: le informazioni riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario;</p> <p>ee) foglio illustrativo: il foglio che reca informazioni destinate all'utente e che accompagna il medicinale;</p> <p>ff) EMA (European Medicines Agency): l'Agenzia europea per i medicinali istituita dal 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, di seguito denominato:</p>	<p>dimensioni, formulazioni liposomiali, etc..).</p> <p>Proposta:</p> <p>a) Rivedere la definizione che dovrebbe essere allineata alle linee guida emanate dal CMDh, che sono più aggiornate e dettagliate (CMDh Questions & Answers on Biologicals rif. CMDh/269/2012, Rev. 2). In alternativa:</p> <p>b) Includere tra gli Annex della Direttiva o in altri atti delegati un diagramma di flusso che fornisca chiare indicazioni a stakeholders e agenzie regolatorie sulla corretta classificazione dei medicinali, con particolare riferimento a quelli di non semplice attribuzione (es. vaccini mRNA, etc..).</p> <p>c) Includere tra gli Annex della Direttiva o in altri atti delegati un elenco esemplificativo dei possibili adattamenti/ottimizzazioni tecniche/modifiche minori dei processi di produzione generalmente accettati come privi di impatto sulla qualità del prodotto. Per ulteriore chiarezza, si raccomanda di esplicitare chiaramente nella Direttiva che eventuali differenze del processo produttivo che possono portare ad un diverso profilo di qualità non sono accettabili per i medicinali biologici.</p> <p>d) Aggiornare la definizione di medicinale biologico inclusa nell'Annex II della nuova Direttiva (pp.22) per allinearla a quella proposta nell'Art. 4 della Direttiva.</p> <p>In alternativa, al fine di facilitare la lettura e la comprensione della definizione, si propone di scinderla in due punti separati:</p>
---	--	---

MODELLO

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

<p>origine umana o trasforma la sostanza di origine umana modificandone le proprietà intrinseche;</p> <p>32) "piano di gestione del rischio": una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;</p> <p>33) "valutazione del rischio ambientale": la valutazione del rischio per l'ambiente o del rischio per la sanità pubblica derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente a seguito dell'uso e dello smaltimento dello stesso e l'individuazione di misure di prevenzione, limitazione e attenuazione del rischio. Per i medicinali aventi una modalità d'azione antimicrobica, la valutazione del rischio ambientale comprende anche una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento di tale medicinale;</p> <p>34) "resistenza antimicrobica": capacità di un microrganismo di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di agente antimicrobico generalmente sufficiente a inibire o uccidere tale microrganismo;</p> <p>35) "rischi connessi all'utilizzo del medicinale": ogni rischio a) connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la sanità pubblica; b) di effetti indesiderati per l'ambiente posti dal medicinale; c) di effetti indesiderati per la sanità pubblica dovuti al rilascio del medicinale nell'ambiente, compresa la resistenza antimicrobica;</p> <p>36) "master file della sostanza attiva": un documento contenente una descrizione particolareggiata del processo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e del processo di convalida, preparato come documento distinto dal fabbricante della sostanza attiva;</p> <p>37) "piano di indagine pediatrica": un programma di ricerca e sviluppo che mira a garantire che siano generati i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale può essere autorizzato per il trattamento della popolazione pediatrica;</p> <p>38) "popolazione pediatrica": la parte della popolazione dalla nascita ai 18 anni;</p> <p>39) "prescrizione medica": ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;</p> <p>40) "abuso di medicinali": l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psicologico;</p> <p>41) "rapporto rischi/benefici": una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi di cui al punto 35), lettera a);</p> <p>42) "rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio": la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentare quest'ultimo nello Stato membro interessato;</p> <p>43) "foglietto illustrativo": informazioni destinate all'utilizzatore che accompagnano il medicinale;</p> <p>44) "confezionamento secondario": il confezionamento in cui è collocato il confezionamento</p>	<p>βregolamento (CE) n. 726/2004); gg) rischi connessi all'utilizzazione del medicinale: 1) ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica; 2) ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente;</p> <p>hh) rapporto rischio/beneficio: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti alla lettera gg), numero 1);</p> <p>ii) medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;</p> <p>ll) medicinale di origine vegetale o fitoterapico: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;</p> <p>mm) sostanze vegetali: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);</p> <p>nn) preparazioni vegetali: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, oli essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;</p> <p>oo) gas medicinale: ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;</p> <p>pp) AIFA: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326; qq) AIC: autorizzazione all'immissione in commercio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 'biological medicinal product' means a product, the active substance of which is a biological substance. • 'biological substance' means a substance that is produced by or extracted from a biological source, such as micro-organisms, organs and tissues of either plant or animal origin, cells or fluids (including blood or plasma) of human or animal origin, and biotechnological cell constructs (cell substrates, whether they are recombinant or not, including primary cells) and for which a combination of physico-chemical biological testing and the production process and its control is needed for its characterisation and the determination of its quality. <p>La definizione così proposta, chiarisce l'origine delle sostanze attive e introduce delle precisazioni in merito alla complessità del processo produttivo peculiare di un medicinale biologico, fornendo una chiara indicazione della corretta base legale da selezionare nel caso della presentazione di procedure di nuova AIC, come ad esempio nel caso di generici vs biosimilari. Una definizione più esaustiva potrebbe consentire anche una migliore distinzione tra prodotti medicinali biologici e terapie che non ricadono nel concetto di farmaco, riducendo quesiti e possibili diverse interpretazioni nel mondo regolatorio.</p> <p>B: Definizione di "medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dai medicinali per terapie avanzate": allinearli rispetto a quanto previsto nella proposta di regolamento sui parametri di qualità e</p>
--	---	---

MODELLO

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

<p>primario;</p> <p>45) "confezionamento primario": il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;</p> <p>46) "etichettatura": le informazioni riportate sul confezionamento primario o sul confezionamento secondario;</p> <p>47) "denominazione del medicinale": la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;</p> <p>48) "denominazione comune": la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per una sostanza attiva;</p> <p>49) "dosaggio del medicinale": il tenore in sostanze attive di un medicinale, espresso in quantità per unità posologica, per unità di volume o per unità di peso in funzione della forma farmaceutica;</p> <p>50) "medicinale falsificato": qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione circa: a) la sua identità, compresi il confezionamento e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, o il relativo dosaggio; b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati. La presente definizione non comprende i difetti di qualità non intenzionali e non concerne le violazioni dei diritti di proprietà intellettuale;</p> <p>51) "emergenza di sanità pubblica": un'emergenza di sanità pubblica riconosciuta a livello dell'Unione dalla Commissione a norma dell'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio³⁴;</p> <p>52) "soggetto che non esercita un'attività economica": qualsiasi persona fisica o giuridica che non esercita un'attività economica e che: a) non è un'impresa o non è controllata da un'impresa; e b) non ha concluso alcun accordo con un'impresa in merito alla sponsorizzazione o alla partecipazione allo sviluppo del medicinale;</p> <p>53) "microimprese e piccole e medie imprese": le microimprese e le piccole e medie imprese quali definite all'articolo 2 della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione³⁵;</p> <p>54) "variazione" o "variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio": qualsiasi modifica a) dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 6, paragrafo 2, agli articoli da 9 a 14, all'articolo 62, all'allegato I e all'allegato II della presente direttiva e all'articolo 6 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]; o b) dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura</p>		<p>sicurezza per le sostanze di origine umana destinate all'applicazione sugli esseri umani.</p> <p>C: Si suggerisce di chiarire la definizione di medicinale allergene anche in relazione alla definizione di "medicinale immunologico";</p> <p>D: Occorre inserire le definizioni di PASS, PAES, PSUR e Plasma Master File PMF.</p> <p>E: occorrerebbe valutare se la definizione "medicinale" dovrebbe essere riformulata al fine di includere in alcuni casi anche i c.d. digital therapeutics, che ai sensi della proposta di direttiva verrebbero classificati indirettamente quali dispositivi medici, anche ove esercitassero le medesime funzioni descritte per i medicinali.</p>
---	--	--

MODELLO

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

<p>o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto;</p> <p>55) "studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione": qualsiasi studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un pericolo per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio;</p> <p>56) "sistema di farmacovigilanza": un sistema usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel capo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischi/benefici;</p> <p>57) "master file del sistema di farmacovigilanza": una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati;</p> <p>58) "sistema di gestione del rischio": l'insieme delle attività e degli interventi di farmacovigilanza mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;</p> <p>59) "reazione avversa": la reazione nociva e non voluta ad un medicinale;</p> <p>60) "reazione avversa grave": la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;</p> <p>61) "reazione avversa inattesa": la reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;</p> <p>62) "medicinale omeopatico": un medicinale preparato a partire da ceppi omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatica descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri;</p> <p>63) "medicinale tradizionale di origine vegetale": medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui all'articolo 134, paragrafo 1;</p> <p>64) "medicinale di origine vegetale": ogni medicinale che contenga esclusivamente come principi attivi una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;</p> <p>65) "sostanze vegetali": tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata o allo stato fresco; inoltre taluni essudati che non sono stati sottoposti a un trattamento specifico sono anch'essi considerati sostanze vegetali. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);</p> <p>66) "preparazioni vegetali": preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione, compresi le sostanze vegetali triturate o</p>		
--	--	--

MODELLO

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

<p>polverizzate, le tinture, gli estratti, gli oli essenziali, i succhi ottenuti per spremitura e gli essudati lavorati;</p> <p>67) "medicinale tradizionale di origine vegetale corrispondente": un medicinale tradizionale di origine vegetale che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale tradizionale di origine vegetale oggetto della richiesta;</p> <p>68) "distribuzione all'ingrosso di medicinali": qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, con o senza scopo di lucro, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato;</p> <p>69) "brokeraggio di medicinali": qualsiasi attività in relazione con la vendita o l'acquisto di medicinali, a eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non includa la gestione materiale e che consista nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica;</p> <p>70) "obbligo di servizio pubblico": l'obbligo di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione.</p> <p>2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare le definizioni di cui al paragrafo 1, punti da 2) a 6), punto 8), punto 14) e punti da 16) a 31), alla luce del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale senza estendere l'ambito di applicazione delle definizioni stesse.</p>		
<p>Articolo 10 Domande relative a medicinali ibridi</p> <p>Nei casi in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico o presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento, i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza ed efficacia del medicinale ibrido.</p> <p>Articolo 11 Domande relative a medicinali biosimilari</p> <p>Per un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento ("medicinale biosimilare"), alle autorità competenti sono forniti i risultati di prove e studi di comparabilità</p>	<p>Articolo 10 Domande semplificate di AIC per i medicinali generici</p> <p>6. Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera b), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.</p> <p>7. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di</p>	<p>Per i commenti si rimanda alla Relazione, paragrafo 3</p>

MODELLO

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

<p>adeguati. Il tipo e la quantità di dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato II e i relativi orientamenti dettagliati. I risultati di altre prove e altri studi contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non sono forniti.</p>	<p>medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente e' tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non e' necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento e' presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.</p>	
<p>Articolo 16 Radiofarmaci</p> <p>1. È necessaria un'autorizzazione all'immissione in commercio per i generatori di radionuclidi, i kit e i precursori di radionuclidi, fatto salvo il caso in cui siano utilizzati come materiali di partenza, sostanze attive o intermedi di radiofarmaci oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 5, paragrafo 1.</p> <p>2. L'autorizzazione all'immissione in commercio non è richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati, a norma della legislazione nazionale, ad usare tali radiofarmaci, in un centro sanitario autorizzato e solo a partire da generatori di radionuclidi, kit o precursori di radionuclidi autorizzati.</p>	<p>Art. 6. Estensione ed effetti dell'autorizzazione</p> <p>4. L'autorizzazione di cui al comma 1 e' richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i kit e i radiofarmaci precursori di radionuclidi, nonche' per i radiofarmaci preparati industrialmente.</p> <p>Art. 7. Radiofarmaci preparati al momento dell'uso</p> <p>1. L'AIC non e' richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del produttore, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in uno dei centri di cura autorizzati e purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'AIC.</p>	<p>Sarebbe opportuno chiarire, in linea con la formulazione vigente, che la proposta di direttiva trova applicazione anche ai radiofarmaci preparati industrialmente. Inoltre, si segnala l'opportunità di modificare l'esenzione prevista per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso affinché sia indicato chiaramente che i generatori di radionuclidi, kit o precursori di radionuclidi utilizzati nella preparazione siano ciascuno in possesso di un AIC.</p>
<p>Articolo 17 Antimicrobici</p> <p>Se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda un antimicrobico, oltre alle informazioni di cui all'articolo 6, essa contiene quanto segue:</p> <p>a) un piano di stewardship antimicrobica di cui all'allegato I;</p> <p>b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 69 ed elencati nell'allegato I.</p> <p>2. L'autorità competente può imporre obblighi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se ritiene insoddisfacenti le misure di attenuazione del rischio contenute nel piano di stewardship antimicrobica.</p> <p>3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che le dimensioni della confezione</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo.</p> <p>Per i commenti si rimanda alla Relazione, paragrafo 3.</p>

MODELLO

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

<p>Articolo 19 Medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico</p> <p>1. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale, tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico. Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, del medicinale di cui al primo comma, le autorità competenti valutano il rapporto rischi/benefici di tale medicinale, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico.</p> <p>2. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il dispositivo medico soddisfa le prescrizioni di cui al regolamento (UE) 2017/745.</p> <p>3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico comprende la documentazione a sostegno della conformità del dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui al paragrafo 2 conformemente all'allegato II, compresa, se del caso, la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.</p> <p>4. Nella valutazione del medicinale di cui al paragrafo 1, l'autorità competente riconosce i risultati della valutazione della conformità del dispositivo medico interessato ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.</p> <p>5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici del medicinale di cui al paragrafo 1, tenendo conto dell'uso del medicinale con il dispositivo medico.</p> <p>6. Se l'azione del medicinale non è accessoria a quella del dispositivo medico, il medicinale è conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al regolamento (UE) 2017/745. In tal caso il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, su richiesta delle autorità competenti, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio dopo l'autorizzazione del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].</p> <p>Articolo 20 Combinazioni di medicinali con prodotti diversi da dispositivi medici</p> <p>1. Per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione del medicinale e di tale prodotto diverso da un dispositivo medico. Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, l'autorità competente valuta il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'uso</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Le disposizioni di questo nuovo articolo non sono chiare soprattutto rispetto alla locuzione “medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico”.</p>
---	-----------	--

MODELLO

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

<p>del medicinale insieme all'altro prodotto.</p> <p>2. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al prodotto diverso dal dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso dai dispositivi medici, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale con il prodotto di cui al paragrafo 1.</p>		
<p>Articolo 21 Piano di gestione del rischio</p> <p>Il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 non è tenuto a presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e purché l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>La valutazione generale sull'articolo è favorevole in quanto rappresenta una riduzione degli oneri per l'AIFA. Tuttavia occorre chiarire che cosa succede nel caso in cui l'originator abbia l'obbligo di PASS.</p>
<p>Articolo 22 Valutazione del rischio ambientale e altre informazioni ambientali</p> <p>1. Nell'elaborare la valutazione del rischio ambientale da presentare a norma dell'articolo 6, paragrafo 2, il richiedente tiene conto degli orientamenti scientifici sulla valutazione del rischio ambientale dei medicinali per uso umano di cui al paragrafo 6 o fornisce tempestivamente all'Agenzia o, se del caso, all'autorità competente dello Stato membro interessato, i motivi di eventuali scostamenti rispetto agli orientamenti scientifici. Se disponibili, il richiedente tiene conto delle valutazioni del rischio ambientale esistenti realizzate ai sensi di altre normative dell'Unione.</p> <p>2. La valutazione del rischio ambientale indica se il medicinale o uno dei suoi principi o dei suoi altri componenti è una delle sostanze seguenti secondo i criteri di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008: a) una sostanza persistente, bioaccumulabile e tossica (PBT); b) una sostanza molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB); c) una sostanza persistente, mobile e tossica (PMT), molto persistente e molto mobile (vPvM); oppure se si tratta di agenti attivi sul sistema endocrino.</p> <p>3. Il richiedente include inoltre nella valutazione del rischio ambientale misure di attenuazione del rischio per evitare o, qualora ciò non sia possibile, limitare le emissioni nell'aria, nell'acqua e nel suolo degli inquinanti elencati nelle direttive 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE e 2010/75/UE. Il richiedente fornisce una spiegazione dettagliata del fatto che le misure di attenuazione proposte sono adeguate e sufficienti ad affrontare i rischi individuati per l'ambiente.</p> <p>4. La valutazione del rischio ambientale per gli antimicrobici comprende una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto all'intera catena di</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>La proposta normativa introduce un cambio di paradigma prevedendo che una valutazione negativa del rischio ambientale possa portare anche ad una mancata concessione dell'AIC o alla sua revoca, sospensione ecc.</p> <p>Questa previsione desta preoccupazione, in quanto potrebbe potenzialmente generare effetti indesiderati sulla tempestività e l'accesso alle terapie.</p> <p>Occorre anche evidenziare che la citata misura potrebbe comportare (i) impatti sugli oneri amministrativi, (ii) la necessità di un coordinamento tra il lavoro dell'AIFA e dell'EMA nonché (iii) la necessità di incrementare le risorse umane.</p>

MODELLO

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

<p>approvvigionamento e fabbricazione all'interno e all'esterno dell'Unione nonché all'uso e allo smaltimento dell'antimicrobico tenendo conto, se del caso, delle norme internazionali esistenti che hanno stabilito concentrazioni prevedibili prive di effetti (PNEC) specifiche per gli antibiotici.</p> <p>5. L'Agenzia elabora orientamenti scientifici conformemente all'articolo 138 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di specificare i dettagli tecnici relativi ai requisiti per la valutazione del rischio ambientale per i medicinali per uso umano. Se del caso, l'Agenzia consulta l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea dell'ambiente (AEA) in merito all'elaborazione di tali orientamenti scientifici.</p> <p>6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna la valutazione del rischio ambientale con informazioni nuove senza indebito ritardo e lo comunica alle pertinenti autorità competenti, a norma dell'articolo 90, paragrafo 2, qualora informazioni nuove relative ai criteri di valutazione di cui all'articolo 29 diventino disponibili e possano portare a una modifica delle conclusioni della valutazione del rischio ambientale. L'aggiornamento comprende tutte le informazioni pertinenti provenienti dal monitoraggio ambientale, compreso il monitoraggio a norma della direttiva 2000/60/CE, da studi di ecotossicità, da valutazioni del rischio nuove o aggiornate ai sensi di altre normative dell'Unione, di cui al paragrafo 1, e da dati sull'esposizione ambientale. Per una valutazione del rischio ambientale condotta prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], l'autorità competente chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare detta valutazione se sono state individuate informazioni mancanti per medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente.</p> <p>7. Per i medicinali di cui agli articoli da 9 a 12, il richiedente può fare riferimento agli studi di valutazioni del rischio ambientale condotti per il medicinale di riferimento al momento dell'elaborazione della valutazione del rischio ambientale.</p>		
<p>Articolo 23 Valutazione del rischio ambientale di medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005</p> <p>1. Entro il [OP: inserire la data = 30 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] l'Agenzia, previa consultazione delle autorità competenti degli Stati membri, dell'ECHA, dell'EFSA e dell'AEA, istituisce un programma per la valutazione del rischio ambientale da presentare conformemente all'articolo 22 per i medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005 che non sono stati sottoposti ad alcuna valutazione del rischio ambientale e che l'Agenzia ha individuato come potenzialmente dannosi per l'ambiente conformemente al paragrafo 2. L'Agenzia rende tale programma accessibile al pubblico.</p> <p>2. L'Agenzia stabilisce i criteri scientifici per l'individuazione dei medicinali come potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la definizione dell'ordine di priorità della relativa valutazione del rischio ambientale, utilizzando un approccio basato sul rischio. A tal</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Si prevedono (i) impatti sugli oneri amministrativi, (ii) la necessità di un coordinamento tra il lavoro dell'AIFA e dell'EMA nonché (iii) la necessità di figure professionali competenti in materia.</p>

MODELLO

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

<p>fine, l'Agenzia può chiedere ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio la presentazione di dati o informazioni pertinenti.</p> <p>3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali individuati nel programma di cui al paragrafo 1 presentano la valutazione del rischio ambientale all'Agenzia. L'Agenzia rende pubblico l'esito dell'esame di tale valutazione, compresi i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.</p> <p>4. Qualora nel programma di cui al paragrafo 1 siano stati individuati più medicinali contenenti la medesima sostanza attiva e che si prevede presentino i medesimi rischi per l'ambiente, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia incoraggiano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio a condurre studi congiunti per la valutazione del rischio ambientale, al fine di ridurre al minimo la duplicazione non necessaria di dati e del ricorso ad animali.</p>		
<p>Articolo 25 Certificato del master file della sostanza attiva</p> <p>1. Aniché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva chimica di un medicinale richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva, su un certificato del master file della sostanza attiva rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo ("certificato del master file della sostanza attiva") o su un certificato attestante che la qualità della sostanza attiva in questione è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea. I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della sostanza attiva.</p> <p>2. L'Agenzia può rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva nei casi in cui i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva. Al fine di ottenere un certificato del master file della sostanza attiva, la domanda è presentata all'Agenzia. Il richiedente di un certificato del master file della sostanza attiva dimostra che la sostanza attiva in questione non è già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva. L'Agenzia esamina la domanda e, in caso di esito positivo, rilascia il certificato valido in tutta l'Unione. Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la domanda di certificato del master file della sostanza attiva può essere presentata nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale corrispondente. L'Agenzia istituisce un archivio dei master file delle sostanze attive, delle loro relazioni di valutazione e dei relativi certificati e garantisce la protezione dei dati personali. L'Agenzia assicura che le autorità competenti dello Stato membro interessato abbiano accesso all'archivio.</p> <p>3. Il master file della sostanza attiva e il relativo certificato contengono tutte le informazioni richieste all'allegato II sulla sostanza attiva.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Si propone di chiarire in merito all'obbligatorietà della certificazione EMA per sostanze attive per le quali sia disponibile un certificato di conformità rilasciato dall'EDQM e alla sostituibilità della certificazione dell'EMA con quella di conformità rilasciata dall'EDQM, in caso di pubblicazione di una monografia della sostanza attiva.</p> <p>Si prevedono (i) impatti sugli oneri amministrativi, (ii) la necessità di un coordinamento tra il lavoro dell'AIFA e dell'EMA nonché (iii) la necessità di incrementare le risorse umane.</p>

MODELLO

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

<p>4. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva è il fabbricante della sostanza attiva.</p> <p>5. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva tiene aggiornato detto master file in considerazione del progresso scientifico e tecnologico e introduce le modifiche necessarie per garantire che la sostanza attiva sia fabbricata e controllata secondo metodi scientifici generalmente accettati.</p> <p>6. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante della sostanza per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della sostanza attiva o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della sostanza attiva o la loro conformità alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive di cui all'articolo 160. Se il fabbricante di una sostanza attiva rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della sostanza attiva.</p> <p>7. Se il titolare del certificato del master file della sostanza attiva non adempie gli obblighi di cui ai paragrafi 5 e 6, l'Agenzia può sospendere o ritirare il certificato e le autorità competenti degli Stati membri possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale che si basa su tale certificato o adottare misure destinate a vietare la fornitura del medicinale che si basa su tale certificato.</p> <p>8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale rilasciata sulla base di un certificato del master file della sostanza attiva resta competente e responsabile per tale medicinale.</p> <p>9. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando quanto segue: a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva; b) le norme per l'esame di una domanda di certificato del master file della sostanza attiva e per il rilascio del certificato; c) le norme per la messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file delle sostanze attive; d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della sostanza attiva e al certificato del master file della sostanza attiva; e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione; f) le norme relative all'accesso al master file della sostanza attiva e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della sostanza attiva.</p>		
<p>Articolo 26 Master file della qualità supplementari</p> <p>1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva diversa da una sostanza attiva chimica o relativi ad altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p>

MODELLO

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

<p>commercio possono basarsi su un master file della qualità supplementare, su un certificato del master file della qualità supplementare rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo ("certificato del master file della qualità supplementare") o su un certificato attestante che la qualità di tale sostanza è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea. I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un certificato del master file della qualità supplementare soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della qualità supplementare.</p> <p>2. L'articolo 25, paragrafi da 1 a 5 e paragrafi 7 e 8, si applica mutatis mutandis anche alla certificazione dei master file della qualità supplementari.</p> <p>3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando: a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva; b) i master file della qualità supplementari per i quali può essere utilizzato un certificato al fine di fornire informazioni specifiche sulla qualità di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale; c) le norme per l'esame delle domande di messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file della qualità supplementari; d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della qualità supplementare e al relativo certificato; e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della qualità supplementare e alla relativa relazione di valutazione; f) le norme relative all'accesso al master file della qualità supplementare e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della qualità supplementare.</p> <p>4. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della qualità supplementare o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della qualità. Se il fabbricante di detta sostanza rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della qualità supplementare.</p>		<p>La proposta normativa sembra avere un forte impatto sulla disciplina relativa agli additional quality MF.</p> <p>Inoltre, il testo andrebbe riformulato per evitare differenti interpretazioni. .</p>
<p>Articolo 28 Quadri adattati a causa delle caratteristiche o dei metodi inerenti al medicinale</p> <p>1. I medicinali che figurano nell'elenco di cui all'allegato VII sono soggetti a prescrizioni scientifiche o normative specifiche dovute alle caratteristiche o ai metodi inerenti al medicinale, quando:</p> <p>a) non è possibile valutare adeguatamente il medicinale o la categoria di medicinali applicando le prescrizioni applicabili a causa di sfide scientifiche o normative derivanti dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale; e</p> <p>b) le caratteristiche o i metodi incidono positivamente sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale o della categoria di medicinale o forniscono un contributo</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Per i commenti si rinvia alla Relazione, paragrafo 3</p>

MODELLO

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

<p>importante all'accesso dei pazienti o alle cure prestate ai pazienti.</p> <p>2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare l'allegato VII al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico.</p> <p>3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per integrare la presente direttiva stabilendo:</p> <p>a) norme dettagliate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e la sorveglianza dei medicinali di cui al paragrafo 1;</p> <p>b) la documentazione tecnica che i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui al paragrafo 1 devono presentare.</p> <p>4. Le norme dettagliate di cui al paragrafo 3, lettera a), sono proporzionate al rischio e all'impatto associati. Tali norme possono comportare prescrizioni adattate, rafforzate, soggette a deroga o differite. Qualsiasi deroga o differimento è limitato alla misura strettamente necessaria, proporzionata e debitamente giustificata dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale ed è periodicamente riesaminato e valutato. Oltre alle norme dettagliate di cui paragrafo 3, lettera a), si applicano tutte le altre norme stabilite nella presente direttiva.</p> <p>5. Fino all'adozione di norme dettagliate per medicinali specifici elencati nell'allegato VII a norma del paragrafo 3, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione può essere presentata conformemente all'articolo 6, paragrafo 2.</p> <p>6. Nell'adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione tiene conto di tutte le informazioni disponibili risultanti da uno spazio di sperimentazione normativa istituito a norma dell'articolo 115 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].</p>		
<p>Articolo 29 Esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio</p> <p>1. Per esaminare una domanda presentata a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14, l'autorità competente dello Stato membro: a) verifica la conformità delle informazioni e dei documenti presentati a sostegno della domanda all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14 ("convalida") ed esamina se le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli da 43 a 45 sono soddisfatte; b) può sottoporre il medicinale, i relativi materiali di partenza o i relativi componenti e, se necessario, i prodotti intermedi o altri suoi elementi, al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro per accertarsi che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante del medicinale e descritti nelle informazioni che accompagnano la domanda conformemente all'allegato I siano soddisfacenti; c) può, se del caso, esigere che il richiedente integri le informazioni che accompagnano la domanda in relazione agli elementi di cui all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14; d) può prendere in considerazione e decidere in base a ulteriori evidenze disponibili, indipendentemente dai dati presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.</p> <p>2. Quando l'autorità competente dello Stato membro si avvale della facoltà di cui al primo</p>	<p>Art. 30. Istruttoria della domanda</p> <p>1. Ai fini della istruttoria della domanda presentata a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13, l'AIFA:</p> <p>a) verifica la conformità del fascicolo presentato a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13 e accerta la sussistenza delle condizioni per il rilascio dell'AIC;</p> <p>b) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità, quale laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, per accertare che i metodi di controllo impiegati dal produttore e descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera i), sono soddisfacenti; l'AIFA può altresì disporre, riguardo al medicinale oggetto della richiesta di autorizzazione, verifiche ispettive volte ad accertare la veridicità dei dati sperimentali, la conformità alle norme di buona fabbricazione del processo di produzione, l'eticità</p>	<p>Si propone di chiarire le tempistiche e le sospensioni dei tempi di valutazione delle procedure, in quanto l'introduzione della possibilità per le Autorità competenti di identificare nei dossier carenze gravi che ne impediscano la valutazione e considerare la domanda "ritirata", nei casi in cui tali mancanze non siano risolte nei termini fissati, sembra introdurre un'ulteriore sospensione dei termini durante la valutazione, che rischia di aumentare la durata complessiva della procedura, contrariamente alla previsione dell'art. 30 che fissa la durata dell'esame della domanda (da 210) a 180 giorni.</p>

MODELLO

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

<p>comma, lettera c), i termini di cui all'articolo 30 sono sospesi finché non siano stati fornite le informazioni supplementari richieste oppure per il tempo concesso al richiedente per fornire spiegazioni verbali o scritte.</p> <p>3. Qualora l'autorità competente dello Stato membro ritenga che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia incompleta o contenga carenze critiche che possono impedire la valutazione del medicinale, essa ne informa il richiedente e fissa un termine per la presentazione delle informazioni e della documentazione mancanti. Se il richiedente non fornisce le informazioni e la documentazione mancanti entro il termine fissato, la domanda è considerata ritirata.</p> <p>4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda. L'autorità competente dello Stato membro riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro informa il richiedente di conseguenza e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro, la domanda si considera ritirata.</p>	<p>delle sperimentazioni cliniche effettuate e la conformità delle sperimentazioni alle norme vigenti;</p> <p>c) può, se del caso, esigere che il richiedente completi la documentazione a corredo della domanda con riferimento agli elementi di cui all'articolo 8, comma 3, e agli articoli 10, 11, 12 e 13. Quando l'AIFA si avvale di questa facoltà, i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29 sono sospesi finché non sono stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per fornire i chiarimenti richiesti</p>	
<p>Articolo 30 Durata dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio</p> <p>Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché la procedura per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale si concluda al massimo entro 180 giorni dalla presentazione di una domanda valida a decorrere dalla data della convalida della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.</p>	<p>Art. 29. Durata del procedimento; effetti indotti da domande presentate in altri Stati membri</p> <p>1. Fatto salvo quanto previsto dal comma 2, l'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di duecentodieci giorni dalla ricezione di una domanda valida.</p> <p>2. Se la domanda di rilascio di un'autorizzazione è presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro della Comunità europea, si applicano gli articoli da 41 a 49.</p>	<p>Sebbene la riduzione dei termini prevista dalla presente proposta possa costituire un elemento di semplificazione del procedimento autorizzativo, occorre segnalare la necessità di garantire un migliore coordinamento con le tempistiche previste dal Regolamento HTA n.2021/2282. Si segnala, altresì, la necessità di incrementare le risorse umane e strumentali.</p>
<p>Articolo 34 Procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale</p> <p>1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in più Stati membri per il medesimo medicinale nel contesto della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, un richiedente presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata su un fascicolo identico all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente, affinché prepari una relazione di valutazione del medicinale conformemente all'articolo 43, paragrafo 5, e agisca conformemente alla presente sezione ("Stato membro di riferimento per la procedura decentrata"), nonché alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.</p>	<p>Art. 41. Presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata</p> <p>1. Quando, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, il richiedente presenta una domanda basata su un identico dossier anche in altri Stati membri della Comunità europea, il dossier della domanda comprende le informazioni e i documenti di cui agli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 14 del presente decreto, nonché l'elenco degli Stati membri ai quali è stata presentata la domanda.</p>	<p>Si propone di chiarire il ruolo degli Stati membri interessati nella fase preliminare di valutazione in cui lo Stato Membro di riferimento identifica carenze gravi che non consentono il completamento della valutazione.</p> <p>Si prevede la necessità di incrementare le risorse umane e strumentali.</p>

MODELLO

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

<p>2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene: a) le informazioni e i documenti di cui all'articolo 6, agli articoli da 9 a 14 e all'articolo 62; b) un elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.</p> <p>3. Al momento della presentazione della domanda il richiedente informa tutte le autorità competenti di tutti gli Stati membri in merito a detta domanda. L'autorità competente di uno Stato membro può chiedere, per giustificati motivi di sanità pubblica, di unirsi alla procedura e informa il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata della richiesta in questione entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo la domanda alle autorità competenti degli Stati membri che si uniscono alla procedura.</p> <p>4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza il richiedente e le autorità competenti degli Stati membri interessati e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata, la domanda si considera ritirata. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza le autorità competenti degli Stati membri interessati e il richiedente.</p> <p>5. Entro 120 giorni dalla convalida della domanda, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata prepara una relazione di valutazione, un riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e li invia agli Stati membri interessati e al richiedente.</p> <p>6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, le autorità competenti degli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata constata l'accordo di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza.</p> <p>7. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati nei quali è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adottano una decisione conformemente agli articoli da 43 a 45 e in conformità con la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il</p>	<p>Art. 42. Ipotesi in cui l'Italia agisce da Stato membro di riferimento</p> <p>1. Se il richiedente, che presenta una domanda in più Stati membri della Comunità europea ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, chiede che lo Stato italiano agisca come Stato membro di riferimento, l'AIFA si attiene alle procedure di cui ai commi 2, 3, 4, 5 e 6.</p> <p>2. Se al momento della presentazione della domanda in altri Stati membri, il medicinale ha già ottenuto l'AIC in Italia, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro novanta giorni dalla data di ricezione di una domanda valida, un rapporto di valutazione del medicinale o, se necessario, aggiorna il rapporto di valutazione già esistente. L'AIFA trasmette il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo approvati agli Stati membri interessati e al richiedente.</p> <p>3. Se al momento della presentazione della domanda in Italia e in altri Stati membri, il medicinale non ha ottenuto l'AIC, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro centoventi giorni dalla data di ricezione della domanda riconosciuta come valida, una bozza di rapporto di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglio illustrativo e li trasmette agli Stati membri coinvolti e al richiedente.</p> <p>4. Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3, l'AIFA, dopo novanta giorni dalla data di comunicazione di avvenuto ricevimento, da parte degli Stati membri coinvolti, delle documentazioni di cui agli stessi commi, acquisite le favorevoli valutazioni degli stessi, constata il consenso di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente dell'esito.</p> <p>5. Se l'AIFA, riceve, entro il termine di cui al comma 4, da parte di uno Stato membro coinvolto la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, si applica la procedura di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE.</p> <p>6. Nell'ipotesi prevista dal comma 2, entro trenta giorni dalla constatazione del consenso di tutte le parti di cui al comma 4, l'AIFA aggiorna, se del caso, l'AIC del medicinale nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo. Nell'ipotesi prevista dal comma 3, entro trenta giorni dalla</p>	
---	--	--

MODELLO

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

<p>foglietto illustrativo approvati.</p>	<p>constatazione del consenso, l'AIFA rilascia l'AIC completa di rapporto di valutazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo approvati.</p>	
<p>Articolo 42 Decisione della Commissione</p> <p>1. Entro 12 giorni dal ricevimento del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione presenta al comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 214, paragrafo 1, un progetto di decisione relativa alla domanda sulla base delle prescrizioni di cui alla presente direttiva. In casi debitamente giustificati, la Commissione può rinviare il parere all'Agenzia per un supplemento d'esame. Se il progetto di decisione prevede il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, esso include i documenti di cui all'articolo 41, paragrafo 5, secondo comma. Se un progetto di decisione differisce dal parere dell'Agenzia, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata delle ragioni delle differenze. La Commissione tramette il progetto di decisione alle autorità competenti degli Stati membri nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.</p> <p>2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva entro i 12 giorni successivi al ricevimento del parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafi 2 e 3.</p> <p>3. Se uno Stato membro solleva importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell'Agenzia, la Commissione può rinviare la domanda all'Agenzia per un supplemento d'esame. In tal caso le procedure di cui ai paragrafi 1 e 2 iniziano nuovamente una volta ricevuta la risposta dell'Agenzia.</p> <p>4. La decisione di cui al paragrafo 2 è inviata a tutti gli Stati membri e inoltrata a titolo informativo al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento adottano una decisione di rilascio o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione di cui al paragrafo 2 entro 30 giorni dalla notificazione. Nella decisione di rilascio, sospensione, revoca o variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri fanno riferimento alla decisione adottata a norma del paragrafo 2. Essi ne informano l'Agenzia.</p> <p>5. Se la portata della procedura avviata a norma dell'articolo 95 comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata a norma dell'articolo 95, paragrafo 2, terzo comma, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di variazione, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate conformemente al presente articolo.</p>	<p>Articolo 33</p> <p>Entro 15 giorni dalla ricezione del parere, la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda, tenendo conto della normativa comunitaria. Qualora il progetto di decisione preveda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, vanno allegati i documenti di cui all'articolo 32, paragrafo 5, secondo comma. Qualora eccezionalmente il progetto di decisione si discosti dal parere dell'Agenzia, la Commissione allega le precise motivazioni delle divergenze. Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.</p> <p>Articolo 34</p> <p>1. La Commissione adotta la decisione definitiva secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 3, ed entro 15 giorni dalla conclusione della stessa.</p> <p>2. Il regolamento interno del comitato permanente istituito dall'articolo 121, paragrafo 1, è adattato in funzione delle competenze conferite al comitato dal presente capo. Tali adattamenti prevedono quanto segue: a) tranne nei casi di cui all'articolo 33, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto; b) gli Stati membri dispongono di un periodo di 22 giorni per trasmettere alla Commissione le loro osservazioni scritte sul progetto di decisione. Se tuttavia è necessario adottare una decisione con urgenza, il presidente può fissare un termine più breve in funzione del grado dell'urgenza. Tale termine non può, salvo circostanze eccezionali, essere inferiore a 5 giorni; c) gli Stati membri hanno facoltà di richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente riunito in seduta plenaria. Qualora la Commissione ritenga che le osservazioni scritte presentate da uno Stato membro sollevino importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica, non trattate nel parere dell'agenzia, il presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all'agenzia per un supplemento d'esame. La Commissione adotta le disposizioni necessarie per l'applicazione del presente paragrafo secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.</p> <p>3. La decisione di cui al paragrafo 1 è inviata a tutti gli Stati membri e comunicata a titolo informativo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o al richiedente. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento rilasciano o revocano</p>	<p>La riduzione della procedura di decisione da 67 giorni a 46 non è supportata per i motivi suesposti all'articolo 30.</p>

MODELLO

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

	<p>l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione, entro 30 giorni dalla notificazione, facendo riferimento alla decisione stessa. Essi ne informano la Commissione e l'agenzia. Se la portata della procedura avviata a norma dell'articolo 31 comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 in applicazione dell'articolo 31, paragrafo 2, terzo comma, della presente direttiva, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di modifica, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di diniego del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.</p>	
<p>Articolo 44 Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale soggetta a condizioni 1. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle condizioni seguenti: a) adottare determinate misure per garantire l'utilizzo sicuro del medicinale da includere nel sistema di gestione del rischio; b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione; c) rispettare obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione delle sospette reazioni avverse più rigorosi di quelli di cui al capo IX; d) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale; e) assicurare l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza; f) effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medicinale; g) nel caso di medicinali per i quali vi sia un'incertezza sostanziale quanto al rapporto tra gli endpoint surrogati e l'esito previsto per la salute, se opportuno e pertinente ai fini del rapporto rischi/benefici, comprovare obbligatoriamente il beneficio clinico dopo l'autorizzazione; h) effettuare studi per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora sia necessario esaminare ulteriormente le preoccupazioni individuate o potenziali in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dopo l'immissione in commercio del medicinale; i) condurre studi dopo l'autorizzazione al fine di migliorare l'uso sicuro ed efficace del medicinale; j) se opportuno, effettuare studi di convalida specifici di un medicinale al fine di sostituire i metodi di controllo basati sugli animali con metodi di controllo non basati sugli animali. L'obbligo di effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione di cui al primo comma, lettera f), si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 88. 2. L'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce i termini per l'adempimento delle condizioni di cui al paragrafo 1, primo comma, qualora necessario.</p>	<p>Questo articolo viene richiamato negli art 5 e 6 del dm del 30 aprile 2015 che recepisce la direttiva 2010/84 e la direttiva 2012/26/UE (normativa farmacovigilanza)</p>	<p>La proposta normativa, pur mantenendo inalterati gli obblighi già previsti dalla normativa vigente, introduce quale condizione per l'AIC anche la possibilità di imporre un post-authorisation environmental study, con la conseguenza che una valutazione negativa del rischio ambientale possa portare anche ad una mancata concessione dell'AIC. La valutazione di impatto ambientale rappresenta una novità e potrebbe determinare un incremento delle attività e delle procedure amministrative, compromettendo la tempestività dell'accesso alle cure.</p> <p>Si suggerisce, inoltre, di modificare le norma per esplicitare la possibilità per l'autorità competente di imporre il PAES.</p>
<p>Articolo 46 Validità e rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio 1. Fatto salvo il paragrafo 4, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p>

MODELLO

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

<p>è valida per un periodo illimitato. In deroga al primo comma, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, è valida per cinque anni ed è soggetta a rinnovo a norma del paragrafo 2. In deroga al primo comma, un'autorità competente dello Stato membro può decidere, al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, per motivi oggettivi e debitamente giustificati connessi alla sicurezza del medicinale, di limitare la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a cinque anni. 2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare una domanda di rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma del paragrafo 1, secondo o terzo comma. Tale domanda è presentata almeno nove mesi prima che l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale cessi di essere valida.</p> <p>3. Una volta presentata la domanda di rinnovo entro il termine di cui al paragrafo 2, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rimane valida fino all'adozione di una decisione da parte dell'autorità competente dello Stato membro.</p> <p>4. L'autorità competente dello Stato membro può rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici. Una volta rinnovata, l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida per un periodo illimitato.</p>		<p>Si valuta con favore la previsione relativa alla durata illimitata dell'AIC, rispetto alla precedente durata quinquennale, in quanto introduce una semplificazione delle procedure.</p>
<p>Articolo 57 Responsabilità di comunicare il sostegno finanziario pubblico</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara al pubblico qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da un'autorità pubblica o da un organismo finanziato con fondi pubblici in relazione a qualsiasi attività di ricerca e sviluppo del medicinale oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, indipendentemente dal soggetto giuridico che ha ricevuto tale sostegno.</p> <p>2. Entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare di detta autorizzazione:</p> <p>a) redige una relazione elettronica che elenchi:</p> <p>i) l'importo del sostegno finanziario ricevuto e la data corrispondente;</p> <p>ii) l'autorità pubblica o l'organismo finanziato con fondi pubblici che ha fornito il sostegno finanziario di cui al punto i);</p> <p>iii) il soggetto giuridico che ha ricevuto il sostegno di cui al punto i);</p> <p>b) garantisce che la relazione elettronica sia esatta e che sia stata sottoposta ad audit da parte di un revisore esterno indipendente;</p> <p>c) rende la relazione elettronica accessibile al pubblico tramite una pagina web dedicata;</p> <p>d) comunica il collegamento elettronico a tale pagina web all'autorità competente dello Stato membro o, se del caso, all'Agenzia.</p> <p>3. Per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva, l'autorità competente dello Stato membro comunica in maniera tempestiva il collegamento elettronico all'Agenzia.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Per i commenti si rinvia alla Relazione, paragrafo 3.</p>

MODELLO

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

<p>4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tiene aggiornato il collegamento elettronico e, se necessario, aggiorna annualmente la relazione.</p> <p>5. Gli Stati membri adottano le misure adeguate per garantire che i paragrafi 1, 2 e 4 siano rispettati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabilito nel loro paese.</p> <p>6. La Commissione può adottare atti di esecuzione con riguardo alla definizione dei principi e del formato per le informazioni da comunicare a norma del paragrafo 2. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.</p>		
<p>Articolo 69 Obblighi speciali di informazione per gli antimicrobici</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce la disponibilità di materiale educativo per gli operatori sanitari, anche attraverso gli informatori scientifici di cui all'articolo 175, paragrafo 1, lettera c), per quanto concerne l'uso appropriato di strumenti diagnostici, le prove o altri approcci diagnostici relativi ad agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, che possa informare in merito all'uso dell'antimicrobico.</p> <p>2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include nel confezionamento degli antimicrobici un documento contenente informazioni specifiche sul medicinale in questione e messo a disposizione del paziente in aggiunta al foglietto illustrativo ("scheda di sensibilizzazione"), con informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'uso e lo smaltimento adeguati degli antimicrobici. Gli Stati membri possono decidere che tale scheda di sensibilizzazione sia resa disponibile in formato cartaceo o per via elettronica, o in entrambi i formati. In assenza di tali norme specifiche in uno Stato membro, una scheda di sensibilizzazione in formato cartaceo è inclusa nel confezionamento di un antimicrobico.</p> <p>3. Il testo della scheda di sensibilizzazione è allineato all'allegato VI.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>La norma proposta introduce per gli antibiotici un materiale educativo relativo agli approcci diagnostici e di testing e di un awareness card sul rischio di resistenza antimicrobica e smaltimento, indirizzati ai pazienti, da includere nel packaging o in alternativa un obbligo per le autorità di rendere disponibile tale materiale elettronicamente. Pertanto, occorre modificare la norma al fine di definire il flusso valutativo/autorizzativo, ove a carico delle autorità competenti. In quest'ultima ipotesi si prevedono impatti sulle procedure e le attività amministrative con la necessità di prevedere delle risorse aggiuntive.</p> <p>Nello specifico, l'articolo prevede che gli Stati Membri possano decidere il formato in cui la "scheda di sensibilizzazione" deve essere resa disponibile (cartaceo, elettronico o entrambi) e che in assenza di "norme specifiche in uno Stato membro, una scheda di sensibilizzazione in formato cartaceo è inclusa nel confezionamento di un antimicrobico".</p> <p>Per ulteriori commenti si rinvia alla Relazione paragrafo 3</p>
<p>Articolo 81 Periodi di protezione normativa dei dati</p> <p>1. Il periodo di protezione normativa dei dati è di sei anni a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale ai sensi dell'articolo 6,</p>	<p>Art. 10 (Domande semplificate di AIC per i medicinali generici)</p>	<p>Si auspica in prima analisi che l'articolo 81, sia emendato cassando l'incentivo disposto alla lettera a) e conseguentemente che sia</p>

MODELLO

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

<p>paragrafo 2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio che appartengono alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio globale, il periodo di protezione dei dati decorre dalla data in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale è stata rilasciata nell'Unione.</p> <p>2. Fatta salva una valutazione scientifica da parte dell'autorità competente pertinente, il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 è prorogato di: a) 24 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che le condizioni di cui all'articolo 82, paragrafo 1, sono soddisfatte entro due anni dalla data di rilascio di detta autorizzazione o, entro tre anni da tale data, per uno qualsiasi dei soggetti seguenti: i) piccole e medie imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione; ii) soggetti che non esercitano un'attività economica ("soggetti senza scopo di lucro"); e iii) imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente ad un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente; b) sei mesi, se il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che il medicinale risponde a un'esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 83; c) sei mesi, per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia; d) 12 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione dei dati, un'autorizzazione per un'indicazione terapeutica aggiuntiva per la quale detto titolare ha dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata rilasciata a norma dell'articolo 19 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], la proroga di cui al primo comma, lettera b), si applica soltanto se, entro quattro anni dal rilascio di detta autorizzazione, il medicinale ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 19, paragrafo 7, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. La proroga di cui al primo comma lettera d), può essere concessa soltanto una volta.</p> <p>3. L'Agenzia stabilisce gli orientamenti scientifici di cui al paragrafo 2, lettera c), in merito ai criteri per proporre un comparatore per una sperimentazione clinica, tenendo conto dei risultati della consultazione della Commissione e delle autorità o degli organismi coinvolti nel meccanismo di consultazione di cui all'articolo 162 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].</p>	<p>8. In aggiunta alle disposizioni dei commi da 1 a 4, se per una sostanza di impiego medico ben noto e' presentata una domanda per una nuova indicazione, e' concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che per la nuova indicazione siano stati condotti significativi studi preclinici o clinici. Il periodo di esclusiva e' riportato nel provvedimento di AIC.</p>	<p>cassato anche l'articolo 82, riservandosi ulteriori valutazioni su eventuali modifiche derivanti dalle fasi di lettura e di negoziazione, ove tali articoli fossero integrati con i dovuti chiarimenti e orientamenti nel testo normativo della proposta dell'articolo 81 e 82, e non affidando il modo in cui la legislazione funzionerà nella pratica aa quanto verrà stabilito nelle linee guida e negli atti esecutivi o delegati.</p> <p>Per ulteriori commenti si rinvia alla Relazione paragrafo 3</p>
<p>Articolo 82 Proroga del periodo di protezione dei dati per i medicinali forniti negli Stati membri</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p>

MODELLO

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

<p>1. La proroga del periodo di protezione dei dati di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), è concessa ai medicinali soltanto se sono rilasciati e forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida.</p> <p>La proroga di cui al primo comma si applica ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5 o che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale mediante la procedura decentrata di cui al capo III, sezione 3.</p> <p>2. Ai fini dell'ottenimento di una proroga di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente.</p> <p>La domanda di variazione è presentata tra 34 e 36 mesi dopo la data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o, per i soggetti di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), tra 46 e 48 mesi dopo tale data.</p> <p>La domanda di variazione contiene la documentazione degli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida. Tale documentazione:</p> <p>a) conferma che le condizioni di cui al paragrafo 1 sono state soddisfatte nel loro territorio; o</p> <p>b) deroga alle condizioni di cui al paragrafo 1 nel loro territorio ai fini della proroga.</p> <p>Le decisioni positive adottate a norma degli articoli 2 e 6 della direttiva 89/105/CEE del Consiglio³⁷ sono considerate equivalenti alla conferma di cui al terzo comma, lettera a).</p> <p>3. Per ricevere la documentazione di cui al paragrafo 2, terzo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta richiesta allo Stato membro pertinente. Entro 60 giorni dalla richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo Stato membro rilascia una conferma di conformità o una dichiarazione motivata di non conformità o, in alternativa, una dichiarazione di non obiezione alla proroga del periodo di protezione normativa dei dati a norma del presente articolo.</p> <p>4. Qualora uno Stato membro non abbia risposto alla domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il termine di cui al paragrafo 3, si considera che sia stata fornita una dichiarazione di non obiezione.</p> <p>Per i medicinali cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione modifica detta autorizzazione a norma dell'articolo 47 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di prorogare il periodo di protezione dei dati.</p> <p>Per i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura decentrata, le autorità competenti degli Stati membri modificano detta autorizzazione a norma dell'articolo 92 per prorogare il periodo di protezione dei dati.</p> <p>5. I rappresentanti degli Stati membri possono chiedere alla Commissione di discutere questioni relative all'applicazione pratica del presente articolo in seno al comitato istituito</p>		<p>Si rinvia al commento dell'art. 81 e alla Relazione, paragrafo 3</p>
--	--	---

MODELLO

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

<p>dalla decisione n. 75/320/CEE del Consiglio³⁸ ("comitato farmaceutico"). Se necessario, la Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.</p> <p>6. La Commissione, sulla base dell'esperienza degli Stati membri e delle parti interessate, può adottare misure di esecuzione relative agli aspetti procedurali di cui al presente articolo e alle condizioni di cui al paragrafo 1. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.</p>		
<p>Articolo 83 Medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta</p> <p>1. Si considera che un medicinale risponda a un'esigenza medica insoddisfatta se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e se sono soddisfatte le condizioni seguenti: a) non esiste un medicinale autorizzato nell'Unione per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'Unione, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata; b) l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Occorre chiarire cosa si intende per "medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta" (UMN), ossia se in tale definizione rientrano oltre all'esigenza di rispondere ad un bisogno clinico insoddisfatto, anche tematiche relative all'accessibilità nei singoli Stati membri.</p> <p>Si aggiunga che la definizione risultante dall'articolo 83 non tiene conto di criteri epidemiologici quali incidenza e prevalenza. Inoltre, la rilevanza del bisogno clinico non è solo funzione della presenza di alternative terapeutiche, ma anche di come sono definiti e possono essere misurati gli endpoint nella specifica area terapeutica. Mancano infine riferimenti alla qualità dell'evidenza, alla magnitudine dell'effetto clinicamente significativo.</p> <p>Per ulteriori commenti si rinvia alla Relazione paragrafo 3</p>
<p>Articolo 84 Protezione dei dati per i medicinali riconvertiti</p> <p>1. A un medicinale, in relazione a un'indicazione terapeutica nuova non precedentemente autorizzata nell'Unione, è concesso un periodo di protezione normativa dei dati di quattro anni, a condizione che:</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Per commenti si rinvia alla Relazione paragrafo 3</p>

MODELLO

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

<p>a) siano stati effettuati adeguati studi non clinici o clinici in relazione all'indicazione terapeutica che dimostrino che essa presenta un beneficio clinico significativo; e</p> <p>b) il medicinale sia autorizzato a norma degli articoli da 9 a 12 e non abbia beneficiato in precedenza della protezione dei dati, oppure siano trascorsi 25 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale del medicinale in questione.</p> <p>2. Il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 può essere concesso una sola volta per un determinato medicinale.</p> <p>3. Durante il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1, l'autorizzazione all'immissione in commercio indica che il medicinale è un medicinale esistente autorizzato nell'Unione che è stato autorizzato con un'indicazione terapeutica aggiuntiva.</p>		
<p>Articolo 85 Esenzione dalla tutela dei diritti di proprietà intellettuale</p> <p>I diritti di brevetto o i certificati protettivi complementari a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato] non sono considerati violati quando un medicinale di riferimento è utilizzato per fini di:</p> <p>a) studi, sperimentazioni e altre attività svolte per generare dati per una domanda, per:</p> <p>i) un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e per variazioni successive;</p> <p>ii) una valutazione delle tecnologie sanitarie quale definita nel regolamento (UE) 2021/2282;</p> <p>iii) la fissazione dei prezzi e il rimborso;</p> <p>b) attività svolte esclusivamente ai fini di cui alla lettera a), che possono comprendere la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso e l'acquisto di medicinali o processi brevettati, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi.</p> <p>La presente eccezione non riguarda l'immissione in commercio dei medicinali derivanti da tali attività.</p>	<p>Art. 10 (Domande semplificate di AIC per i medicinali generici)</p> <p>9. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei commi 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7, non comportano pregiudizio alla tutela della proprietà industriale e commerciale.</p>	<p>Per commenti si rinvia alla Relazione paragrafo 3</p>
<p>Articolo 87 Studi imposti dopo l'autorizzazione</p> <p>1. Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare della stessa un obbligo: a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono preoccupazioni quanto ai rischi relativi a un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione; b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo</p>	<p>ART 6 DEL DM 30 APRILE 2015</p>	<p>Si veda commento predisposto per l'art. 22 della proposta.</p>

MODELLO

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

<p>88, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 123; c) di effettuare uno studio per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora esistano preoccupazioni in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dovuti a un medicinale autorizzato o a una sostanza attiva correlata; Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione dell'Agenzia, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione.</p> <p>L'imposizione di tale obbligo è debitamente motivata, è notificata per iscritto e precisa gli obiettivi e i termini per la presentazione e l'effettuazione dello studio.</p> <p>2. L'autorità competente dello Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.</p> <p>3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità competente dello Stato membro conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa e, se del caso, il sistema di gestione del rischio è aggiornato di conseguenza.</p>		
<p>Articolo 91 Aggiornamento dei piani di gestione del rischio</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 presenta alle autorità competenti degli Stati membri interessati un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento sia ritirata ma sia mantenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui agli articoli 9 e 11. Il piano di gestione del rischio e la relativa sintesi sono presentati alle autorità competenti degli Stati membri interessati entro 60 giorni dal ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento mediante una variazione.</p> <p>2. L'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 l'obbligo di presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso se: a) sono state imposte misure supplementari di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento; o b) ciò è giustificato da motivi di farmacovigilanza.</p> <p>3. Nel caso di cui al paragrafo 2, lettera a), il piano di gestione del rischio è allineato a quello per il medicinale di riferimento.</p> <p>4. L'imposizione dell'obbligo di cui al paragrafo 3 è debitamente motivata per iscritto,</p>		<p>Si veda commento predisposto per l'art. 21 della proposta.</p>

MODELLO

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

<p>notificata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comprende il termine per la presentazione del piano di gestione del rischio e della sintesi mediante una variazione.</p>		
<p>Articolo 96 Sistema di farmacovigilanza degli Stati membri</p> <p>1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere i loro compiti in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza dell'Unione. Il sistema di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o della popolazione. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli usi non previsti da tali termini, e alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.</p> <p>2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'azione normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Essi effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza e, se necessario, adottano misure correttive.</p> <p>3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza.</p> <p>4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'Agenzia, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche in materia di farmacovigilanza.</p>	<p>Art. 129. Sistema nazionale di farmacovigilanza</p> <p>1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA.</p> <p>2. L'AIFA conformemente alle modalità concordate a livello comunitario e definite dall'EMA, nonché alle linee direttrici elaborate dalla Commissione europea ai sensi dell'articolo 106, paragrafo 1, della direttiva n. 2001/83/CE:</p> <p>a) raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi;</p> <p>b) promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche; collabora altresì con l'EMA, con i competenti organismi degli Stati membri della Comunità europea e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità europea per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente;</p> <p>c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;</p> <p>d) adotta, coadiuvata dalle regioni, iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;</p> <p>e) promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli operatori sanitari;</p> <p>f) provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanità, a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.</p> <p>3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le regioni provvedono, nell'ambito</p>	<p>Si propone di estendere la casistica delle relazioni avverse per uniformarla a quella attualmente utilizzata (e.g. overdose).</p> <p>Si suggerisce inoltre di esplicitare un termine per gli audit di farmacovigilanza, oggi fissato dall'attuale normativa in 2 anni. Infatti, in caso di mancata definizione dello stesso potrebbe emergere un problema di uniformità tra gli Stati membri. Si suggerisce quale nuovo termine quello di 3 anni, per allinearsi a quanto previsto per gli audit di EMA.</p>

MODELLO

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

	<p>delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri di farmacovigilanza.</p> <p>4. L'AIFA organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza.</p> <p>5. Su proposta dell'AIFA, previa consultazione delle Associazioni dell'industria farmaceutica, sentito l'Istituto superiore di sanità, con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate ulteriori, specifiche linee guida sulla farmacovigilanza, rivolte agli operatori del settore, e comunque conformi alle linee guida comunitarie.</p>	
<p>Articolo 99 Sistema di farmacovigilanza dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio</p> <p>1. Al fine di svolgere i propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinente di cui all'articolo 96, paragrafo 1.</p> <p>2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 96, paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, ove necessario, adottano le misure opportune.</p> <p>3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza. I titolari delle autorizzazioni inseriscono una nota con i principali risultati dell'audit nel master file del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati dell'audit, provvedono affinché sia elaborato e attuato un piano di azioni correttive appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.</p> <p>4. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio: a) dispongono a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, competente per la farmacovigilanza; b) gestiscono un master file del sistema di</p>	<p>VEDI ART 17 DM 30 APRILE 2015</p>	<p>Occorre inserire delle indicazioni sulla gestione a livello operativo di tali obblighi.</p>

MODELLO

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

<p>farmacovigilanza e lo mettono a disposizione su richiesta di un'autorità competente; c) applicano un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale; d) monitorano i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dal piano di gestione del rischio a norma dell'articolo 21 o definite quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma degli articoli 44 e 45 nonché tutti gli obblighi imposti conformemente all'articolo 87; e) aggiornano il sistema di gestione del rischio e monitorano i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischi/benefici dei medicinali. 5. La persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a), risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è competente per l'istituzione e la gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica il nominativo e i dati di contatto della persona qualificata all'autorità competente dello Stato membro e all'Agenzia.</p> <p>6. Su richiesta dell'autorità competente di uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nomina un referente per le questioni di farmacovigilanza in tale Stato membro che riferisce alla persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a).</p>		
<p>Articolo 128 Applicazione delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ai medicinali omeopatici</p> <p>1. L'articolo 38, paragrafi 4 e 6, gli articoli da 39 a 42 e l'articolo 95 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 126.</p> <p>2. Il capo III, sezioni da 3 a 5, non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 133, paragrafo 2.</p>	<p>Art. 49 Medicinali omeopatici</p> <p>1. Il presente titolo non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 20.</p> <p>2. Agli altri medicinali omeopatici il presente titolo si applica con le limitazioni derivanti dall'articolo 39 della direttiva 2001/83/CE.</p>	<p>Si propone di includere le previsioni dell'art. 38, comma 5, tra la normativa che non si applica ai medicinali omeopatici.</p> <p>Con riferimento agli artt. 127, 128 e 129, sebbene i medicinali omeopatici non siano interessati dalla revisione normativa, si segnalano errori sostanziali nel testo per ciò che concerne i requisiti dell'etichettatura dei medicinali omeopatici soggetti a registrazione semplificata.</p>
<p>Articolo 142 Autorizzazione alla fabbricazione</p> <p>1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia soggetta ad un'autorizzazione ("autorizzazione alla fabbricazione"). L'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.</p> <p>2. L'autorizzazione alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.</p> <p>3. In deroga al paragrafo 2, non è richiesta alcuna autorizzazione alla fabbricazione nei casi seguenti: a) per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione eseguiti, soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone</p>	<p>Art. 50 Autorizzazione alla produzione di medicinali</p> <p>1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2.</p> <p>8. L'AIFA inserisce le informazioni relative alle autorizzazioni rilasciate, ai sensi del presente articolo, nella banca dati dell'Unione europea, di cui all'articolo 53, comma 9. L'AIFA pubblica sul proprio</p>	<p>La proposta normativa introduce la possibilità di eseguire fasi di fabbricazione o di sperimentazione sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale in siti decentrati, non soggetti a procedura autorizzativa alla fabbricazione e alle ispezioni.</p> <p>Si suggerisce l'abrogazione di tale previsione, in quanto determina un</p>

MODELLO

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

<p>legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni; o b) per siti decentrati che eseguono fasi di fabbricazione o di sperimentazione sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale di cui all'articolo 151, paragrafo 3.</p> <p>4. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche per le importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi in uno Stato membro. Il presente capo, l'articolo 195, paragrafo 5, e l'articolo 198 si applicano alle importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi. 5. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.</p>	<p>sito istituzionale l'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo di medicinali alla data del 30 giugno di ogni anno.</p> <p>Art. 54. Specificazione dell'ambito di applicazione della disciplina relativa all'autorizzazione a produrre medicinali</p> <p>1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 disciplinano anche l'esecuzione di operazioni parziali di preparazione, di divisione e di confezionamento e presentazione di medicinali, nonché l'esecuzione di controlli di qualità di medicinali nei casi previsti dalla legge.</p> <p>Art. 55. Autorizzazione all'importazione di medicinali</p> <p>1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 del presente decreto si applicano anche alle importazioni di medicinali in provenienza da Paesi terzi.</p>	<p>abbassamento del livello del controllo e un rischio che le aziende aprano siti negli SM con un regime più favorevole sulle ispezioni. Ove non possibile, in alternativa si propone di definire l'ambito di applicazione della normativa circoscrivendola a produzioni specifiche (es radiofarmaci, terapie cellulari).</p> <p>Occorrerebbe inoltre chiarire i criteri per identificare un "sito decentralizzato", che dipende da un sito centrale.</p> <p>La nuova normativa introduce inoltre la possibilità di avere la medesima persona qualificata (PQ) per il sito centrale e per quelli decentralizzati, anche ove siano localizzati in diversi Stati membri, tale aspetto potrebbe pregiudicare livello del controllo e un rischio che le aziende aprano siti negli SM con un regime più favorevole sulle ispezioni.</p> <p>Si segnala che tale previsione potrebbe avere un impatto sul decreto di recepimento della direttiva 2022/2557 CER tenuto conto dei compiti che devono svolgere le Autorità settoriali competenti fra cui l'AIFA nei confronti dei soggetti critici fra cui si annoverano le officine di produzione.</p> <p>Per ulteriori commenti si fa riferimento alla Relazione, paragrafo 3.</p>
<p>Articolo 143 Prescrizioni per un'autorizzazione alla fabbricazione</p> <p>1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla fabbricazione, il richiedente presenta per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato. Tale domanda comprende le informazioni seguenti: a) i medicinali e le forme farmaceutiche che</p>	<p>Art. 50 Autorizzazione alla produzione di medicinali</p> <p>2. Per ottenere l'autorizzazione alla produzione, il richiedente è tenuto a: a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che</p>	<p>Si fa riferimento al commento predisposto per l'art. 142 della proposta di direttiva.</p>

MODELLO

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

<p>si intende fabbricare o importare e le operazioni di fabbricazione che si intende realizzare e il luogo in cui si svolgerà l'attività; b) prove del fatto che il richiedente dispone, per la fabbricazione o l'importazione dei prodotti di cui sopra, di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo adeguati e sufficienti, conformi agli obblighi di legge previsti dallo Stato membro interessato sia per la fabbricazione e il controllo sia per la conservazione dei medicinali, conformemente all'articolo 8; c) prove del fatto che il richiedente dispone dei servizi di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 151; d) spiegazione che indichi se il sito è il sito centrale responsabile della vigilanza di siti decentrati.</p> <p>2. Nella sua domanda il richiedente fornisce per via elettronica le informazioni a sostegno degli elementi di cui sopra.</p>	<p>intende produrre o importare, nonché il luogo della produzione e dei controlli;</p> <p>b) disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, attrezzatura tecnica e strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali;</p> <p>c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 52 del presente decreto.</p>	
<p>Articolo 147 Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione</p> <p>1. Gli Stati membri provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione: a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne sia la fabbricazione sia i controlli; b) smaltiscano i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio soltanto conformemente alla legislazione degli Stati membri; c) comunichino preventivamente all'autorità competente dello Stato membro qualsiasi modifica che desiderino apportare alle informazioni fornite a norma dell'articolo 143; d) consentano ai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro di accedere ai loro locali e, qualora attività di fabbricazione o di sperimentazione connesse a quelle di un sito centrale siano svolte presso il sito decentrato, ai locali dei siti centrali o decentrati in qualsiasi momento; e) permettano alle persone qualificate di cui all'articolo 151 di espletare i loro compiti, se del caso anche presso siti decentrati, ad esempio mettendo a loro disposizione tutte le risorse necessarie; f) rispettino, presso qualsiasi sito pertinente e in qualsiasi momento, i principi delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali; g) utilizzino soltanto sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive; h) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ottengano informazioni sul fatto che i medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione della loro autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati, o si sospetta siano falsificati, indipendentemente dalla modalità di distribuzione dei medicinali; i) verifichino che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui ricevono le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti; e j) verifichino l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti. Per quanto concerne il primo comma, lettera c), in ogni caso l'autorità competente dello Stato membro è informata immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 143, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 151. Ai fini delle lettere f) e g), i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione verificano che il fabbricante o i distributori di sostanze attive</p>	<p>Art. 51. Obblighi del produttore Adeguamento alle norme di buona fabbricazione</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione è tenuto a:</p> <p>a) disporre di personale adeguato alla produzione e ai controlli che effettua;</p> <p>b) vendere i medicinali autorizzati, in conformità del presente decreto e delle altre disposizioni legislative e regolamentari in vigore;</p> <p>c) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli ispettori designati dall'AIFA;</p> <p>d) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 52 tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;</p> <p>e) conformarsi ai principi e alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei medicinali, di cui al capo II del presente titolo e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dall'Unione europea e utilizzare solo sostanze attive prodotte secondo le norme di buona fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione delle sostanze attive, in conformità alle direttive e alle raccomandazioni dell'Unione europea. A tale fine, il titolare dell'autorizzazione alla produzione del medicinale verifica che il produttore e i distributori di sostanze attive si attengono alle norme di buona fabbricazione e alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione effettuando verifiche presso i siti di produzione e di distribuzione del produttore e dei distributori di sostanze attive. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione del medicinale verifica tale conformità direttamente oppure, fatta salva la sua responsabilità</p>	<p>Occorre chiarire se i siti decentralizzati devono essere localizzati nello stesso Stato membro del sito centrale e se gli ispettori a cui si riferisce possono di più autorità regolatorie.</p>

MODELLO

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

<p>si attengano rispettivamente alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione effettuando audit presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. I titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione verificano tale conformità direttamente o tramite un soggetto che agisce per loro conto nel contesto di un contratto.</p> <p>2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate sulla base di una valutazione formale del rischio. 3. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione accertate conformemente al paragrafo 2 siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione documenta le misure adottate conformemente ai paragrafi 1 e 2.</p>	<p>quale prevista dal capo I, titolo IV, tramite un soggetto che agisce per suo conto in base a un contratto. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione del medicinale, inoltre, garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le norme di buona fabbricazione appropriate, sulla base di una valutazione formale del rischio, in conformità alle linee direttrici di cui al comma 2 dell'articolo 60. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità pertinenti, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di pregressi casi di difetti di qualità'. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione del medicinale garantisce che le appropriate norme di buona fabbricazione, così accertate, siano applicate e documenta le misure applicate per gli eccipienti;</p> <p>e-bis) informare immediatamente l'AIFA e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ottenga informazioni secondo cui i medicinali, che rientrano nella sua autorizzazione alla produzione, sono falsificati o si sospetta che siano falsificati, a prescindere dal fatto che i medicinali in questione sono stati distribuiti nell'ambito della catena di fornitura legale o attraverso canali illegali, inclusa la vendita illegale mediante i servizi della società '+G339 dell'informazione;</p> <p>e-ter) verificare che i produttori, gli importatori e i distributori da cui riceve le sostanze attive sono registrati presso l'autorità competente se stabiliti sul territorio nazionale ovvero sono registrati presso l'autorità competente se stabiliti sul territorio di altro Stato membro;</p> <p>e-quater) verificare l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.</p>	
<p>Articolo 148 Processo di registrazione e di iscrizione dei siti decentrati</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale registra tutti i suoi siti decentrati conformemente alle disposizioni del presente articolo.</p> <p>2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale chiede all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato di registrare il sito decentrato.</p> <p>3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può iniziare l'attività presso il sito decentrato connesso con il sito centrale soltanto se il sito decentrato è registrato nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15, e nella banca dati l'autorità competente</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>Occorre valutare l'applicazione ai siti produttivi di sostanze attive.</p> <p>Si fa riferimento al commento predisposto per l'art. 142 della proposta di direttiva.</p>

MODELLO

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

<p>dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato stabilisce il collegamento con l'autorizzazione del sito centrale corrispondente.</p> <p>4. L'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato è responsabile, a norma dell'articolo 188, della sorveglianza delle attività di fabbricazione e di sperimentazione svolte presso il sito decentrato.</p> <p>5. Ai fini del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale presenta un modulo di registrazione contenente quanto meno le informazioni seguenti: a) nome o ragione sociale e indirizzo permanente del sito decentrato, nonché prova dello stabilimento nell'Unione; b) i medicinali sottoposti a fasi di fabbricazione o di sperimentazione presso il sito decentrato, comprese le attività di fabbricazione o di sperimentazione da svolgere in relazione a tali medicinali; c) informazioni relative ai locali del sito decentrato e alle attrezzature tecniche per svolgere le attività pertinenti; d) il riferimento all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale; e) la conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma, che il fabbricante del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 160 mediante lo svolgimento di audit.</p> <p>6. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 può decidere di effettuare un'ispezione di cui all'articolo 188, paragrafo 1, primo comma, lettera a). In tali casi, tale autorità competente coopera con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza del sito centrale.</p> <p>7. A seguito della registrazione del sito decentrato a norma del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale iscrive il sito decentrato registrato nell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.</p> <p>8. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 coopera con le autorità pertinenti responsabili della sorveglianza delle attività di fabbricazione o di sperimentazione ai sensi di altri atti dell'Unione per quanto concerne: a) i medicinali fabbricati in un sito decentrato la cui sperimentazione o fabbricazione comporta l'uso di materie prime, i medicinali disciplinati da altre normative dell'Unione pertinenti o i medicinali destinati ad essere combinati con dispositivi medici; b) i casi in cui attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate ai medicinali contenenti, costituiti da o derivati da una sostanza di origine umana per i quali attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate presso un sito decentrato autorizzato anche a norma del [regolamento sulle sostanze di origine umana].</p> <p>9. Se del caso, le autorità competenti dello Stato membro che effettua la sorveglianza dei siti centrali e decentrati possono mettersi in contatto con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio.</p>		
--	--	--

MODELLO

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

<p>Articolo 151: Disponibilità di una persona qualificata</p> <p>1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa dei servizi di almeno una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione, conformemente alle condizioni di cui all'articolo 152, responsabile in particolare dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153. 2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, che è una persona fisica e soddisfa personalmente le condizioni di cui all'allegato III, può assumersi la responsabilità di cui al paragrafo 1. 3. Se l'autorizzazione alla fabbricazione è concessa a un sito centrale specificato nella domanda a norma dell'articolo 144, paragrafo 3, la persona qualificata di cui al paragrafo 1 è responsabile anche dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153, paragrafo 4, per quanto concerne i siti decentrati.</p>	<p>Art. 52 Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione</p> <p>1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una persona qualificata e dell'ulteriore personale qualificato di cui al comma 10.</p> <p>2. La persona qualificata svolge la sua attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione può svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti dal presente articolo.</p>	<p>Si fa riferimento al commento predisposto per l'art. 142 della proposta di direttiva.</p>
<p>Articolo 153 Responsabilità della persona qualificata</p> <p>1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la persona qualificata di cui all'articolo 151, fatti salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, abbia, nel rispetto delle procedure previste all'articolo 154, la responsabilità di vigilare affinché: a) nel caso di medicinali fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di produzione di medicinali sia stato fabbricato e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio; b) nel caso di medicinali importati da paesi terzi, anche se fabbricati nell'Unione, ogni lotto di produzione sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di tutte le altre prove o verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, la persona qualificata di cui all'articolo 151 assicura che sul confezionamento siano state apposte le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV. I lotti di medicinali che sono stati oggetto dei controlli di cui al primo comma, lettera b), in uno Stato membro sono dispensati da detti controlli quando sono commercializzati in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.</p> <p>2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), per medicinali importati da un paese terzo quando l'Unione ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il fabbricante applichi norme di buone prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dall'Unione e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.</p> <p>3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata attesta che ogni lotto di produzione è conforme alle disposizioni del presente</p>	<p>Art. 52. Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione</p> <p>8. La persona qualificata:</p> <p>a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale;</p> <p>b) controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di produzione importato è oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'AIC, fatto salvo quanto stabilito da eventuali accordi di mutuo riconoscimento;</p> <p>b-bis) nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione europea, assicura che sull'imballaggio siano stati apposti i bollini di cui all'articolo 73, comma 1, lettera p-bis);</p> <p>c) attesta su apposita documentazione le operazioni di cui alle lettere a), b) e b-bis);</p> <p>d) è responsabile secondo quanto previsto dal capo II del presente titolo della tenuta della documentazione di cui alla lettera c), ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;</p> <p>e) comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio;</p>	<p>Si fa riferimento al commento predisposto per l'art. 142 della proposta di direttiva.</p>

MODELLO

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

<p>articolo in un registro o formato equivalente previsto a tal fine; tale registro o formato equivalente è tenuto aggiornato durante il periodo in cui le operazioni sono effettuate e resta a disposizione dei rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro per il periodo specificato nelle disposizioni dello Stato membro interessato e, in ogni caso, per almeno cinque anni.</p> <p>4. Ai fini dell'articolo 151, paragrafo 3, la persona qualificata provvede inoltre a: a) sorvegliare che le attività di fabbricazione o di sperimentazione svolte presso i siti decentrati siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione pertinenti di cui all'articolo 160 e siano conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio; b) fornire una conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma; c) notificare all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato un elenco delle modifiche intervenute per quanto riguarda le informazioni fornite nel modulo di registrazione presentato a norma dell'articolo 148, paragrafo</p> <p>5. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza dei medicinali fabbricati o sperimentati presso il sito decentrato deve essere immediatamente notificata. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare il primo comma, lettera c), specificando la notifica effettuata dalla persona qualificata.</p>	<p>f) collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;</p> <p>g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile.</p> <p>9. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale.</p> <p>10. La persona qualificata è coadiuvata almeno dal personale qualificato previsto dal capo II del presente titolo e dalle norme di buona fabbricazione.</p>	
<p>Articolo 157 Registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive</p> <p>1. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti.</p> <p>2. Il modulo di registrazione, da presentare per via elettronica, comprende almeno le informazioni seguenti: a) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente; b) le sostanze attive da importare, fabbricare o distribuire; c) le informazioni relative ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività.</p> <p>3. I soggetti di cui al paragrafo 1 trasmettono, per via elettronica, il modulo di registrazione all'autorità competente dello Stato membro almeno 60 giorni prima dell'inizio previsto della loro attività.</p> <p>4. L'autorità competente dello Stato membro può decidere, in base a una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro comunica al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non inizia prima che l'autorità competente dello Stato membro abbia notificato al richiedente che può avviare l'attività. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro non ha comunicato al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, il richiedente può avviare l'attività.</p> <p>5. Con cadenza annuale i soggetti di cui al paragrafo 1 comunicano, per via elettronica, all'autorità competente dello Stato membro un elenco delle modifiche intervenute in</p>	<p>Art. 52-bis Produzione e importazione di sostanze attive</p> <p>2. I produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia registrano la loro attività presso l'AIFA.</p> <p>3. Il modulo di registrazione deve comprendere almeno le seguenti informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) il nome o la ragione sociale, la sede legale e l'indirizzo dell'officina di produzione; b) le sostanze attive da produrre o importare; c) la documentazione inerente ai particolari relativi ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività; d) il nominativo e il curriculum vitae della persona qualificata. <p>4. I soggetti di cui al comma 2 trasmettono il modulo di registrazione all'AIFA almeno sessanta giorni prima dell'inizio di attività. L'AIFA, in base alla valutazione del rischio, può decidere di effettuare un'ispezione entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione dandone comunicazione al richiedente entro il medesimo termine. In tale caso l'ispezione è effettuata nei successivi sessanta giorni e l'attività non può essere avviata prima di trenta giorni dall'ispezione stessa. Resta comunque fermo il</p>	<p>Occorre valutare l'applicazione ai siti produttivi di sostanze attive e tener conto di quanto indicato sul tema dal decreto legislativo 219/2006.</p>

MODELLO

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

<p>relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata. 6. L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni fornite in conformità del paragrafo 2 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.</p>	<p>potere dell'AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'avvio dell'attività'.</p> <p>5. L'AIFA, in caso di accertata carenza dei requisiti e dei presupposti di cui al comma 3, può, nel termine di cui al secondo e terzo periodo del comma 4, chiedere ulteriore documentazione o adottare motivati provvedimenti di divieto di prosecuzione dell'attività' e di rimozione degli effetti della stessa.</p> <p>6. I soggetti di cui al comma 2 trasmettono annualmente all'AIFA un elenco delle modifiche non essenziali intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di cui al comma 3.</p> <p>7. Qualsiasi modifica essenziale che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata. L'AIFA entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di notifica può chiedere la documentazione a supporto della modifica o decidere di effettuare un'ispezione ai sensi del comma 4.</p> <p>8. L'AIFA inserisce nella banca dati dell'Unione europea le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive e pubblica sul proprio sito istituzionale l'elenco dei soggetti che risultano registrati alla produzione, all'importazione e al controllo di sostanze attive alla data del 30 giugno di ogni anno.</p> <p>9. In via transitoria, fino alla data di validità del certificato GMP (Good Manufacturing Practice), i produttori e gli importatori di sostanze attive che alla data di entrata in vigore del presente decreto sono in possesso di tale certificazione, sino alla scadenza della validità del predetto certificato, non sono soggetti alle disposizioni del presente articolo. Entro 60 giorni dalla scadenza di validità del certificato, i produttori e gli importatori di sostanze attive devono registrare la loro attività ai sensi di quanto previsto dal presente articolo.</p>	
<p>Articolo 162 Distribuzione all'ingrosso di medicinali</p> <p>1. Fatto salvo l'articolo 5, gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate affinché siano distribuiti sul loro territorio unicamente medicinali per cui sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme al diritto dell'Unione.</p> <p>2. In caso di distribuzione all'ingrosso, compreso lo stoccaggio, i medicinali sono oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata o un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.</p> <p>3. I distributori che intendono importare un medicinale da un altro Stato membro notificano</p>	<p>Art. 99. Ambito di applicazione</p> <p>1. Il presente titolo disciplina la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano, nonché delle sostanze attive.</p> <p>2. L'attività di distribuzione all'ingrosso sul territorio nazionale di medicinali può riguardare unicamente medicinali per cui è stata rilasciata una AIC ai sensi del presente decreto o del regolamento (CE) n. 726/2004.</p> <p>3. Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'AIC, il quale</p>	<p>Occorre chiarire a quali tipi di importazioni si riferisce la norma, ossia se la distribuzione all'ingrosso dei medicinali ivi disciplinata si riferisca anche all'importazione parallela dei medicinali, regolamentata dalla Comunicazione della Commissione 30.12.2003 (COM(2003) 839 final). In tal caso, si suggerisce di modificare il titolo</p>

MODELLO

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

<p>al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro in cui il medicinale deve essere importato la propria intenzione di importare detto prodotto.</p> <p>4. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la notifica di cui al paragrafo 3 all'autorità competente dello Stato membro lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione di tale Stato membro e le tariffe spettanti all'autorità competente dello Stato membro per l'esame della notifica.</p> <p>5. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il distributore presenta la stessa notifica di cui al paragrafo 3 all'Agenzia che sarà incaricata di verificare il rispetto delle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione in materia di medicinali e dalle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ai fini di tale verifica, all'Agenzia spetta il versamento di una tariffa.</p>	<p>intende importare un medicinale da un altro Stato membro ne da comunicazione al titolare dell'AIC, al Ministero della salute e all'AIFA almeno quarantacinque giorni prima di provvedere alla distribuzione di detto medicinale.</p> <p>3-bis. Il Ministero della salute, con proprio decreto, su proposta dell'AIFA, fissa una tariffa che deve essere corrisposta per l'esame della notifica di cui al comma 3, limitatamente ai medicinali per i quali non e' stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004.</p> <p>3-ter. Per quanto riguarda i medicinali per i quali e' stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, il distributore presenta la comunicazione, ai sensi del comma 3, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'EMA.</p>	<p>dell'articolo e della relativa sezione per introdurre un riferimento anche alle attività di produzione (come il ri-confezionamento) che, oltre alla distribuzione, sono previste per le attività di importazione parallela dei medicinali.</p>
<p>Articolo 175 Definizione di pubblicità dei medicinali 1.</p> <p>1. Ai fini del presente capo la "pubblicità dei medicinali" comprende qualsiasi azione d'informazione porta a porta, di ricerca della clientela o di incitamento, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali. Essa comprende in particolare: a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico; b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli, somministrarli o a fornirli; c) le visite di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere medicinali; d) la fornitura di campioni di medicinali; e) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi o premi, pecuniari o in natura, tranne qualora abbiano un valore intrinseco trascurabile; f) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali; g) il patrocinio di congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione; h) la pubblicità relativa ai medicinali, che non si riferisce a medicinali specifici.</p> <p>2. Non forma oggetto del presente capo quanto segue: a) l'etichettatura e i foglietti illustrativi, soggetti alle disposizioni del capo VI; b) la corrispondenza, eventualmente corredata da materiale non promozionale, necessaria per rispondere a una domanda specifica su un determinato medicinale; c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti delle confezioni, le avvertenze sulle reazioni avverse nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale; d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.</p>	<p>Articolo 113 Definizione di pubblicità dei medicinali e ambito di applicazione</p> <p>1. Ai fini del presente titolo si intende per «pubblicità dei medicinali» qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di esortazione, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali; essa comprende in particolare quanto segue:</p> <p>a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;</p> <p>b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a dispensarli, compresi gli aspetti seguenti:</p> <p>1) la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;</p> <p>2) la fornitura di campioni di medicinali;</p> <p>3) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile;</p> <p>4) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;</p> <p>5) il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione.</p> <p>2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:</p>	<p>La pubblicità dei medicinali è definita come qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di esortazione, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali (art.113 d.lgs. 219/06). Allo stato attuale, la pubblicità di un medicinale con obbligo di ricetta medica (vietata presso il pubblico) è destinata esclusivamente agli operatori sanitari autorizzati a prescriberlo o a dispensarlo (art. 119, c.1 d.lgs. 219/06).</p> <p>La proposta di direttiva prevede, tra i destinatari della pubblicità sui farmaci, anche il personale qualificato alla somministrazione dei farmaci al paziente.</p> <p>L'introduzione di queste figure professionali, diverse dal medico (prescrittore) e dal farmacista (dispensatore), viene giustificata (C140) dalla complessità della formulazione e della somministrazione di alcune tipologie di medicinali (farmaci innovativi, farmaci in</p>

MODELLO

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

	<p>a) l'etichettatura e il foglio illustrativo, soggetti alle disposizioni del titolo V;</p> <p>b) la corrispondenza necessaria per rispondere a una richiesta precisa e non sollecitata di informazioni su un determinato medicinale;</p> <p>c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti indesiderati nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;</p> <p>d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.</p>	<p>associazione, ecc.), che richiede una certa familiarità con la somministrazione e l'uso sicuro.</p> <p>La necessità di informare correttamente gli operatori sanitari che somministrano il farmaco al paziente non può certo essere soddisfatta dall'attività pubblicitaria, finalizzata ad incentivare la vendita e il consumo dei farmaci: all'informazione degli operatori sanitari su questi aspetti è già destinato il materiale educativo (che non ha fini pubblicitari) e il foglio illustrativo.</p> <p>Inoltre, estendere ad altre figure professionali l'attività promozionale sui farmaci, già molto forte, potrebbe introdurre uno strumento ulteriore di pressione sull'attività prescrittiva dei medici, con aggravio della spesa pubblica quando rivolta a farmaci dispensati dal SSN.</p> <p>Si propone di ripristinare le disposizioni attuali in materia di pubblicità. L'estensione prevista dalla normativa infatti potrebbe portare a problematiche relative al materiale educativo e ad un possibile aumento della spesa pubblica.</p>
<p>Articolo 180: Pubblicità presso persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali</p> <p>1. La pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo comprende quanto segue: a) le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto; b) il regime di prescrizione per la fornitura del medicinale. Gli Stati membri possono inoltre esigere che detta pubblicità contenga il prezzo di vendita o il prezzo indicativo delle varie presentazioni e le condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale.</p> <p>2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un</p>	<p>Art. 119. Pubblicità presso gli operatori sanitari</p> <p>1. Gli operatori sanitari ai quali può essere rivolta la pubblicità di un medicinale sono esclusivamente quelli autorizzati a prescriverlo o a dispensarlo.</p> <p>2. Fermo restando quanto previsto dal presente titolo, l'informazione scientifica presso gli operatori sanitari deve essere realizzata nel rispetto dei criteri e delle linee guida adottate dall'AIFA, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano</p>	<p>Si fa riferimento al commento predisposto per l'art. 175 della proposta di direttiva.</p>

MODELLO

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

<p>medicinale presso le persone autorizzate a prescriberlo, a somministrarlo o a fornirlo contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.</p>	<p>sentite le associazioni dell'industria farmaceutica.</p> <p>3. La pubblicita' di un medicinale presso gli operatori sanitari deve sempre includere il riassunto delle caratteristiche del prodotto che risulta autorizzato al momento della diffusione della pubblicita', specificare la classificazione del medicinale ai fini della fornitura e indicare il prezzo di vendita e le condizioni dell'eventuale dispensazione del medicinale con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.</p> <p>4. In deroga al disposto del comma 3, la pubblicita' di un medicinale presso gli operatori sanitari puo' limitarsi alla sola denominazione del medicinale, con la specificazione della denominazione comune della sostanza o delle sostanze attive che lo compongono. A tali indicazioni puo' aggiungersi il nome del titolare dell'AIC seguito, nell'ipotesi prevista dal comma 5, dal nome di chi provvede all'effettiva commercializzazione del prodotto.</p> <p>5. L'attuazione della pubblicita' presso gli operatori sanitari puo' essere realizzata, anche in forma congiunta con il titolare dell'AIC del medicinale, ma comunque in base ad uno specifico accordo con questo, da altra impresa ((. .)). In tali ipotesi restano fermi, peraltro, sia gli obblighi e le responsabilita' dell'impresa titolare AIC del medicinale, in ordine all'attivita' di informazione svolta dall'altra impresa, sia l'obbligo di cui all'articolo 122, comma 3.</p> <p>6. Se l'informazione promozionale presso gli operatori sanitari e' effettuata in violazione delle disposizioni e dei criteri e delle direttive adottate dall'AIFA ai sensi del comma 2, l'Agenzia stessa:</p> <ul style="list-style-type: none">a) ordina l'immediata cessazione o sospensione dell'informazione promozionale;b) ordina la diffusione, a spese del trasgressore, di un comunicato di rettifica e di precisazione, la cui redazione sara' curata secondo le modalita' stabilite dall'AIFA. Tale comunicato potra' essere inserito a cura dell'AIFA sul Bollettino di informazione sui farmaci e sul sito internet istituzionale della medesima e, a cura e a spese dell'Azienda, sul sito internet di quest'ultima o anche su quotidiani a tiratura nazionale. <p>7. Le disposizioni dei commi 1, 3, 4 e 5 e le disposizioni degli articoli 121 e 125 si applicano senza pregiudizio di quanto disciplinato dalle regioni ai sensi del comma 21 dell'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge</p>	
---	---	--

MODELLO

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

24 novembre 2003, n. 326.

Art. 120. Disposizioni particolari sulla pubblicita' presso i medici

1. La documentazione sul medicinale, ad eccezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera o), deve essere depositata presso l'AIFA, prima dell'inizio della campagna pubblicitaria e puo' essere fornita al medico dall'impresa farmaceutica se sono trascorsi dieci giorni dalla data di deposito. La data di deposito deve essere indicata nel materiale divulgato.

1-bis. Per i medicinali omeopatici o antroposofici senza indicazioni terapeutiche, al medico puo' essere consegnata la documentazione utile a ricordare posologia e campi di applicazione mediante pubblicazioni tratte da una delle farmacopee europee o dalla letteratura omeopatica o antroposofica. In quest'ultimo caso, deve essere stampigliato in modo visibile che trattasi di indicazioni per cui non vi e', allo stato, evidenza scientificamente provata della efficacia del medicinale omeopatico o antroposofico.)

2. L'AIFA puo', in qualsiasi momento, con provvedimento motivato, anche tenuto conto delle linee guida di cui al comma 2 dell'articolo 119, vietare o sospendere la divulgazione della documentazione di cui al comma 1, se la ritiene in contrasto con le disposizioni e i principi del presente decreto.

3. Tutte le informazioni contenute nella documentazione di cui al comma 1 devono essere esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di essere adeguatamente informato sull'effetto terapeutico e sulle caratteristiche del medicinale. Le informazioni stesse devono essere conformi alla documentazione presentata ai fini del rilascio dell'AIC del medicinale o ai suoi aggiornamenti.

4. Gli articoli, le tabelle e le altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da opere scientifiche devono essere riprodotti integralmente e fedelmente, con l'indicazione esatta della fonte. Non sono consentite citazioni che, avulse dal contesto da cui sono tratte, possono risultare parziali o distorsive.

5. La pubblicita' rivolta ai medici puo' essere realizzata anche attraverso visite dei medesimi ai laboratori e ai centri di ricerca delle imprese farmaceutiche, purché siano orientate allo sviluppo delle

MODELLO

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

	<p>conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, farmacologia, tossicologia, biotecnologie e biochimica.</p> <p>Art. 121. Disposizioni particolari sulla pubblicita' presso i farmacisti</p> <p>1. La pubblicita' presso i farmacisti dei medicinali vendibili dietro presentazione di ricetta medica e' limitata alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del medicinale. La limitazione non si applica ai farmacisti ospedalieri.</p> <p>2. Per i medicinali vendibili senza prescrizione medica la pubblicita' puo' comprendere altra documentazione utile a consentire al farmacista di fornire al cliente, all'occorrenza, consigli sulla utilizzazione del prodotto.</p> <p>3. La documentazione che non consiste nella semplice riproduzione del riassunto delle caratteristiche del prodotto e' sottoposta alle disposizioni dell'articolo 120.</p> <p>4. La disciplina richiamata nel comma 3 non si applica alle informazioni di contenuto esclusivamente commerciale.</p>	
<p>Articolo 188 Sistema di sorveglianza e ispezioni</p> <p>1. L'autorità competente dello Stato membro interessato, in cooperazione con l'Agenzia e, se del caso, con gli altri Stati membri, garantisce il rispetto delle norme di cui alla presente direttiva, in particolare i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161. Ai fini del primo comma, l'autorità competente dello Stato membro dispone di un sistema di sorveglianza che comprende le misure seguenti: a) ispezioni in loco con e, se del caso, senza preavviso; b) ispezioni a distanza, ove giustificato; c) misure di controllo della conformità; d) il follow-up efficace delle misure di cui alle lettere a), b) e c).</p> <p>2. Le autorità competenti dello Stato membro interessato e l'Agenzia si scambiano informazioni sulle ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), che sono programmate o sono state effettuate e cooperano al coordinamento di tali ispezioni.</p> <p>3. L'autorità competente dello Stato membro provvede affinché le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, siano attuate dai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro: a) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di medicinali situati nell'Unione o in paesi terzi, compresi, se del caso, i siti centrali o decentrati, nonché presso i locali o in relazione alle attività dei distributori all'ingrosso di medicinali situati nell'Unione; b) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di sostanze attive situati nell'Unione o in paesi terzi, nonché presso i locali o in relazione alle attività di importatori o distributori di</p>	<p>Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti</p> <p>1. L'AIFA, in cooperazione con l'EMA, assicura, mediante ispezioni, anche senza preavviso, che tutte le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. A tale scopo, ove opportuno, l'AIFA puo' chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine, di effettuare controlli su campioni. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono gia' state condotte. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi. Le ispezioni includono quelle di cui ai commi da 1-bis a 1-sexies, senza tuttavia essere limitate a esse. L'AIFA puo':</p> <p>a) procedere ad ispezioni negli stabilimenti e nei locali dove si effettuano la produzione, l'importazione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali, delle sostanze attive e, ove necessario, degli eccipienti, nonche' dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla produzione dell'esecuzione dei controlli a norma dell'articolo 30, comma 2;</p>	<p>L'articolo introduce in concetto di "ispezioni da remoto" che presenta delle criticità, in quanto potrebbe determinare un abbassamento del livello di controllo. Si suggerisce di prevedere che tali ispezioni siano limitate a situazioni specifiche, come ad esempio in condizioni di emergenza. Occorre, inoltre, specificare la normativa per chiarire la locuzione «compliance control measures».</p>

MODELLO

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

<p>sostanze attive, situati nell'Unione.</p> <p>4. Ai fini della determinazione dell'adeguata frequenza basata sul rischio di cui al paragrafo 3, lettera b), l'autorità competente dello Stato membro può: a) basarsi sulle relazioni di ispezione di autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione; b) considerare se il fabbricante della sostanza attiva abbia sede in un paese terzo incluso nell'elenco di cui all'articolo 159, paragrafo 2.</p> <p>5. Qualora lo ritenga necessario, in particolare qualora vi siano motivi per sospettare un'inosservanza delle norme di cui alla presente direttiva, compresi i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, l'autorità competente dello Stato membro può chiedere che i suoi rappresentanti ufficiali attuino le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, presso i locali o in relazione alle attività di: a) fabbricanti o importatori di medicinali che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione oppure distributori all'ingrosso che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso; b) fabbricanti di sostanze attive che presentano domanda per la registrazione o siti di fabbricazione che presentano domanda per la registrazione in qualità di siti decentrati; c) titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio; d) distributori di medicinali o di sostanze attive situati in paesi terzi; e) fabbricanti di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio o in un paese terzo; f) importatori di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio; g) broker di medicinali situati nel suo territorio.</p> <p>6. Le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, possono essere attuate anche su richiesta di un'autorità competente di uno Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia nell'Unione o nei paesi terzi o, se del caso, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine dallo Stato membro di effettuare prove su campioni.</p> <p>7. Ciascuno Stato membro provvede affinché i rappresentanti ufficiali delle proprie autorità competenti abbiano il potere e l'obbligo di svolgere una o più delle attività seguenti: a) ispezionare gli stabilimenti di fabbricazione o di commercializzazione dei fabbricanti di medicinali, di sostanze attive o di eccipienti, e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dell'esecuzione delle verifiche e dei controlli a norma dell'articolo 8; b) prelevare campioni nel corso di un'ispezione o richiedere campioni nell'ambito delle misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, compresi i materiali di prova o i reagenti essenziali necessari per lo svolgimento di prove indipendenti da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro; c) ispezionare i locali, i registri, i documenti e il master file del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detto titolare di realizzare le attività di cui al capo IX.</p>	<p>b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi anche ai fini di un'analisi indipendente da parte dell'Istituto superiore di sanità o da parte di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;</p> <p>c) esaminare e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.</p> <p>1-bis. L'AIFA effettua ispezioni ripetute periodicamente presso i produttori di medicinali stabiliti in Italia o in paesi terzi anche senza preavviso.</p> <p>1-ter. L'AIFA dispone di un sistema di supervisione che include le ispezioni, effettuate con una frequenza appropriata in funzione dei rischi, anche senza preavviso, presso i locali dei produttori, degli importatori o, se del caso, dei distributori di sostanze attive, stabiliti sul territorio nazionale e un follow-up efficace di tali ispezioni. L'AIFA, se ritiene che sussistono motivi per sospettare che non sono rispettate le disposizioni previste dal presente decreto, inclusi i principi e gli orientamenti sulle norme di buona fabbricazione, di cui agli articoli 51, comma 1, lettera e), e 60, nonché le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione delle sostanze attive di cui all'articolo 51, comma 1, e all'articolo 110, comma 1, può procedere a ispezioni presso i locali di:</p> <p>a) produttori e, se del caso, di distributori di sostanze attive stabiliti in paesi terzi;</p> <p>b) produttori o importatori di eccipienti.</p> <p>1-quater. Le ispezioni di cui ai commi 1-bis e 1-ter possono anche essere effettuate nell'Unione europea e nei paesi terzi su richiesta di uno Stato membro, della Commissione europea o dell'EMA.</p> <p>1-quinquies. Le ispezioni possono essere effettuate anche presso i locali dei titolari dell'AIC e dei broker di medicinali.</p> <p>1-sexies. L'AIFA può procedere all'ispezione di un produttore di materie prime anche su specifica richiesta del medesimo.</p> <p>1-septies. Le ispezioni sono effettuate secondo le linee direttrici di cui all'articolo 53-bis.</p> <p>2. Nel corso di ispezioni ad officine di produzione di medicinali immunologici, l'AIFA verifica che i processi di produzione utilizzati, sono debitamente convalidati e consentono di assicurare in modo continuativo la conformità dei lotti.</p>	
---	---	--

MODELLO

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

<p>8. Le ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), sono effettuate secondo i principi di cui all'articolo 190.</p> <p>9. Dopo ogni ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato redige una relazione sulla conformità delle attività di fabbricazione ispezionate alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, a seconda dei casi.</p> <p>10. L'autorità competente dello Stato membro i cui rappresentanti ufficiali effettuano ispezioni a norma dei paragrafi 3 e 5 condivide il progetto di relazione con il soggetto ispezionato.</p> <p>11. Prima dell'adozione della relazione, l'autorità competente dello Stato membro dà al soggetto ispezionato la possibilità di presentare osservazioni.</p> <p>12. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere a un fabbricante di un medicinale o di una sostanza attiva stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.</p> <p>13. Entro 90 giorni dalla conclusione di un'ispezione effettuata in conformità dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia al soggetto ispezionato un certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione o alle buone prassi di distribuzione se l'esito di tale ispezione mostra che il soggetto ispezionato rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161. 14. Se l'esito dell'ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3, 4 e 5 mostra che il soggetto ispezionato non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia una dichiarazione di non conformità.</p> <p>15. L'autorità competente dello Stato membro inserisce i certificati di buone prassi di fabbricazione e di buone prassi di distribuzione da essa rilasciati nella pertinente banca dati dell'Unione gestita dall'Agenzia per conto dell'Unione. A norma dell'articolo 157, l'autorità competente degli Stati membri inserisce in tale banca dati anche le informazioni relative alla registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive e dei siti decentrati che svolgono attività decentrate di fabbricazione, compreso il collegamento della banca dati all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.</p> <p>16. Se dall'ispezione condotta conformemente al paragrafo 5 emerge che il soggetto ispezionato non rispetta gli obblighi di legge o i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 15.</p> <p>17. Se dall'attività svolta conformemente al paragrafo 7, lettera c), emerge che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è conforme per quanto riguarda il sistema di farmacovigilanza come descritto nel master file del sistema di farmacovigilanza e</p>	<p>3. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione e ai laboratori di controllo di cui al comma 1 sono rinnovate periodicamente.</p> <p>4. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta della Commissione europea, dell'EMA o di altro Stato membro.</p> <p>5. L'AIFA può procedere all'ispezione di un produttore di materie prime anche su richiesta specifica del medesimo.</p> <p>6. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità europea e Paesi terzi, l'AIFA può chiedere al produttore stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.</p> <p>7. Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale contenente l'esito dell'ispezione, in cui si riporta se il soggetto ispezionato rispetta i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, di cui al capo II del presente titolo, e successivi aggiornamenti comunitari. Il contenuto del verbale è comunicato al soggetto ispezionato. Prima di adottare i provvedimenti successivi a tale verbale è data al soggetto ispezionato interessato la possibilità di presentare osservazioni.</p> <p>7-bis. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione europea e i paesi terzi, l'AIFA o un altro Stato membro, la Commissione o l'EMA possono chiedere a un produttore stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.</p> <p>8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al produttore è rilasciato un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione.</p> <p>8-bis. Se le ispezioni sono effettuate nell'ambito della procedura di certificazione di conformità con le monografie della Farmacopea europea, è redatto un certificato.</p> <p>9. L'AIFA inserisce i certificati di conformità alle norme di buona fabbricazione, rilasciati in una banca dati dell'Unione europea gestita dall'EMA, per conto dell'Unione europea. A norma dell'articolo 52-bis, comma 7, l'AIFA inserisce nella banca dati dell'Unione europea le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive. La banca dati è accessibile al pubblico.</p> <p>10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona</p>	
--	--	--

MODELLO

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

<p>nel capo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su tali carenze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni. In tal caso lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione di conseguenza. Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive come stabilito all'articolo 206.</p>	<p>fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella banca dati comunitaria di cui al comma 9.</p> <p>10-bis. L'AIFA tiene altresì conto della raccolta delle procedure dell'Unione sulle ispezioni e sullo scambio di informazioni - <i>Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information</i>, regolarmente aggiornata dall'EMA, pubblicata dalla Commissione.</p> <p>11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA può avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unità sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.</p> <p>12. Alle ispezioni delle aziende o laboratori di produzione o preparazione di medicinali per terapia genica, terapia cellulare, di medicinali contenenti organismi geneticamente modificati, di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, di medicinali immunologici, nonché di radiofarmaci, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanità in possesso di specifica esperienza nel settore.</p> <p>13. Le spese occorrenti per le attività ispettive alle aziende farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla produzione, dirette a verificare il rispetto delle disposizioni del presente decreto, sono a carico delle aziende ispezionate.</p> <p>14. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al presente articolo è dovuto un compenso comprensivo dell'indennità di missione, da stabilirsi con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, da adottarsi entro e non oltre sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.</p> <p>14-bis. L'AIFA è dotata, nell'ambito del proprio servizio ispettivo, di un sistema di qualità adeguatamente concepito periodicamente aggiornabile, cui si attengono il personale e la dirigenza di tale servizio.</p>	
--	---	--

MODELLO

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

	<p>15. L'AIFA, sentito l'Istituto superiore di sanità (...), stabilisce il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali le cui analisi sono effettuate dall'Istituto superiore di sanità'.</p>	
<p>Articolo 189 Cooperazione in materia di ispezioni</p> <p>1. Su richiesta di una o più autorità competenti, le ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5, possono essere effettuate da rappresentanti ufficiali di più di uno Stato membro, unitamente agli ispettori dell'Agenzia conformemente all'articolo 52, paragrafo 2, lettera a), del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] ("ispezione congiunta"). L'autorità competente dello Stato membro che riceve una richiesta di ispezione congiunta compie ogni ragionevole sforzo per accogliere tale richiesta e coordina e sostiene detta ispezione congiunta, nei casi in cui: a) è dimostrato, oppure vi sono motivi ragionevoli per sospettare, che le attività svolte sul territorio dello Stato membro che riceve la richiesta comportino un rischio per la sicurezza e la qualità nello Stato membro dell'autorità competente che richiede l'ispezione congiunta; b) le autorità competenti dello Stato membro che richiede l'ispezione congiunta richiedono competenze tecniche specialistiche disponibili nello Stato membro che riceve la richiesta di ispezione congiunta; c) l'autorità competente dello Stato membro che riceve la richiesta concorda sull'esistenza di altri motivi ragionevoli per condurre un'ispezione congiunta, quali la formazione di ispettori o la condivisione di buone pratiche.</p> <p>2. Le autorità competenti che partecipano a un'ispezione congiunta concludono un accordo prima dell'ispezione che definisca almeno quanto segue: a) la portata e l'obiettivo dell'ispezione congiunta; b) i ruoli degli ispettori partecipanti durante e dopo l'ispezione, compresa la designazione di un'autorità che guida l'ispezione; c) i poteri e le responsabilità di ciascuna delle autorità competenti.</p> <p>3. Le autorità competenti che partecipano all'ispezione congiunta si impegnano in tale accordo ad accettare congiuntamente i risultati dell'ispezione.</p> <p>4. Qualora l'ispezione congiunta sia condotta in uno Stato membro, l'autorità competente che guida l'ispezione congiunta provvede affinché tale ispezione sia svolta conformemente alla legislazione nazionale dello Stato membro in cui è effettuata.</p> <p>5. Gli Stati membri possono istituire programmi di ispezione congiunta per agevolare le ispezioni congiunte di routine. Gli Stati membri possono gestire tali programmi nel contesto di un accordo di cui ai paragrafi 2 e 3.</p> <p>6. Un'autorità competente di uno Stato membro può chiedere a un'altra autorità competente di farsi carico di una delle ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5.</p> <p>7. L'altra autorità competente dello Stato membro comunica all'autorità competente richiedente se accetta la richiesta di effettuare l'ispezione entro 10 giorni. Se accetta la richiesta, essa è responsabile, in quanto autorità competente, di effettuare le ispezioni a</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire con nuovo decreto legislativo</p> <p>La norma non è chiarissima rispetto alla costituzione interna all'EMA di un gruppo di ispettori.</p> <p>Si introducono previsioni relative alle ispezioni congiunte tra EMA e le autorità regolatorie. Si propone pertanto di limitare a casi particolari tali ispezioni congiunte.</p> <p>Tali previsioni determinano: 1) il rischio di un incremento del carico di lavoro degli SM; 2) il rischio di perdite di expertise degli SM a favore dell'EMA; 3) il rischio di perdite finanziarie legate ad un minore incasso delle tariffe per le ispezioni; 4) il rischio di un accentramento di alcune competenze strategiche in capo all'EMA a discapito del ruolo delle autorità regolatorie.</p>

MODELLO

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

<p>norma della presente sezione.</p> <p>8. Ai fini del paragrafo 6, e quando la richiesta è accolta, l'autorità competente richiedente presenta tempestivamente le informazioni pertinenti necessarie per effettuare l'ispezione all'autorità competente dello Stato membro che ha accettato la richiesta.</p>		
<p>Articolo 190 Orientamenti per le ispezioni</p> <p>1. La Commissione può adottare atti di esecuzione che stabiliscono i principi applicabili: a) al sistema di sorveglianza di cui all'articolo 188, paragrafo 1; b) alle ispezioni congiunte di cui all'articolo 189, paragrafo 1; c) allo scambio di informazioni e alla cooperazione nel coordinamento delle ispezioni nel contesto del sistema di sorveglianza tra gli Stati membri e l'Agenzia; e d) alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione. Gli atti di esecuzione di cui al primo comma sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.</p> <p>2. Gli Stati membri, in cooperazione con l'Agenzia, definiscono la forma e il contenuto dell'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 142, paragrafo 1, e dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, della relazione di cui all'articolo 188, nonché dei certificati di buone prassi di fabbricazione e dei certificati di buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 188, paragrafo 13.</p>	<p>Art. 53-bis. Aggiornamenti su ispezioni, autorizzazioni e certificati</p> <p>1. Le ispezioni di cui all'articolo 53 si svolgono in conformità alle direttive ed alle linee guida dettagliate dell'Unione europea, di cui all'articolo 111-bis della direttiva 2001/83/CE.</p> <p>2. L'AIFA, in cooperazione con l'EMA, definisce la forma e il contenuto dell'autorizzazione di cui all'articolo 50, comma 1, dei verbali di cui all'articolo 53, comma 7, nonché dei certificati di norme di buona fabbricazione di cui all'articolo 53, comma 8.</p>	<p>Anche questo articolo introduce nuovi elementi riferiti a ispezioni congiunte (lettera b) e "autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione".</p> <p>Con riferimento a queste ultime occorre chiarire i criteri identificativi delle stesse.</p>
<p>Articolo 193 Controllo dei lotti di medicinali specifici da parte degli Stati membri</p> <p>1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della sanità pubblica, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: a) di vaccini vivi, b) di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei lattanti o di altri gruppi a rischio, c) di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica, d) di medicinali immunologici nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che siano nuovi per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio, sottoponga all'esame di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso o del medicinale prima della sua immissione in circolazione, a meno che l'autorità competente di un altro Stato membro abbia già esaminato il lotto in questione e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate. In tal caso, la dichiarazione di conformità rilasciata da un altro Stato membro è direttamente riconosciuta. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 30 giorni dal ricevimento dei campioni.</p> <p>2. Qualora sia previsto, nell'interesse della sanità pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti dello Stato membro in questione possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun</p>	<p>Art. 138. Controllo di stato dei medicinali immunologici</p> <p>1. Prima della loro distribuzione, sono sottoposti a controllo di stato, lotto per lotto:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) i vaccini vivi; b) i medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione attiva dei bambini o di altri gruppi a rischio; c) i medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione attiva collettiva; d) limitatamente ad un periodo transitorio, di norma stabilito nell'AIC, i medicinali immunologici nuovi o preparati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate, ovvero che presentano carattere innovativo per il produttore. <p>2. Con decreto del Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità ed il Consiglio superiore di sanità, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono dettate prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli previsti dal comma 1, che, effettuati dall'Istituto superiore di sanità, devono essere completati entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.</p> <p>3. Con le modalità indicate nel comma 2:</p>	<p>Occorre precisare il termine per il controllo, che appare ridotto rispetto alla normativa vigente.</p>

MODELLO

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

<p>lotto del prodotto sfuso o del medicinale, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro abbiano già esaminato il lotto in questione e l'abbiano dichiarato conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni.</p>	<p>a) possono essere sottoposti a controllo di stato, tenuto conto delle direttive della Comunità europea, medicinali immunologici diversi da quelli indicati nel comma 1 quando lo richiedano particolari esigenze di tutela della salute pubblica;</p> <p>b) può essere stabilito che, per determinati prodotti, il controllo di stato è effettuato, anziché su campioni dei medicinali, sulla documentazione relativa ai controlli eseguiti dal produttore;</p> <p>c) possono essere esentati dal controllo di stato medicinali immunologici che offrono sufficienti garanzie di sicurezza e uniformità.</p> <p>4. Il controllo di stato non è richiesto quando il lotto è stato già sottoposto ad analogo controllo da parte dell'autorità sanitaria di altro Stato membro della Comunità europea o di uno Stato con il quale esistono accordi bilaterali.</p> <p>Art. 139. Controllo di stato dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani</p> <p>1. Il Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanità e il Consiglio superiore di sanità, può sottoporre a controllo di stato, anche limitatamente a singole tipologie, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, allo stato sfuso già pronti per l'uso; con la stessa procedura sono dettate prescrizioni e modalità per l'effettuazione di tale controllo, che deve essere completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.</p>	
<p>Articolo 194 Processi per la preparazione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani</p> <p>1. Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella preparazione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani siano opportunamente convalidati e consentano di ottenere costantemente lotti omogenei nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali specifici.</p> <p>2. A tal fine, i fabbricanti notificano alle autorità competenti degli Stati membri il metodo seguito per ridurre o eliminare i virus patogeni suscettibili di essere trasmessi dai medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 29 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti dello Stato membro possono sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o</p>	<p>Art. 140. Eliminazione di virus patogeni suscettibili di trasmissione con i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani</p> <p>1. Ai fini del rilascio dell'AIC di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, il produttore deve dimostrare che i processi di produzione e di purificazione adottati, opportunamente convalidati, consentono di ottenere costantemente lotti omogenei, nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali, specifici, nonché di patogeni suscettibili di essere trasmessi; la documentazione sui processi di produzione e purificazione, unitamente alla documentazione di convalida, deve essere sottoposta all'AIFA, che</p>	<p>Si suggerisce un confronto per gli aspetti di competenza con il Centro Nazionale Sangue.</p>

MODELLO

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

<p>di un laboratorio appositamente designato campioni del prodotto sfuso o del medicinale.</p>	<p>acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità'.</p>	
<p>Articolo 206 Sanzioni</p> <p>1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili in caso di violazione delle disposizioni nazionali adottate in attuazione della presente direttiva e adottano tutte le misure necessarie per assicurarne l'applicazione. Le sanzioni devono essere effettive, proporzionate e dissuasive. Gli Stati membri notificano tali norme e misure alla Commissione, senza ritardo, e provvedono poi a dare tempestivamente notifica delle eventuali modifiche successive.</p> <p>Le sanzioni non sono inferiori a quelle applicabili alle violazioni del diritto nazionale aventi analoga natura e importanza.</p> <p>2. Le norme di cui al paragrafo 1, primo comma, si applicano, in particolare, ai casi seguenti:</p> <p>a) fabbricazione, distribuzione, brokeraggio, importazione ed esportazione di medicinali falsificati, nonché vendita a distanza al pubblico di medicinali falsificati;</p> <p>b) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sulla fabbricazione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive;</p> <p>c) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sull'uso di eccipienti;</p> <p>d) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di farmacovigilanza;</p> <p>e) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di pubblicità.</p> <p>3. Se del caso, le sanzioni tengono conto del rischio per la sanità pubblica rappresentato dalla falsificazione di medicinali.</p>	<p>NA</p>	<p>Da recepire nel nuovo decreto legislativo</p>

Per completezza e in via preliminare si riportano di seguito l'elenco degli articoli nuovi o che modificano sostanzialmente il quadro normativo delineato dalla direttiva (CE) 83/2001: 4; 12; 15; 17 - 28; 31; 32; 46; 57; 58; 66; 69; 80 - 84; 91; 148; 189; 200; 216 - 221.