



**CONSIGLIO
DELL'UNIONE EUROPEA**

**Bruxelles, 18 dicembre 2008 (08.01.09)
(OR. en)**

17502/08

**Fascicolo interistituzionale:
2008/0260 (COD)**

**MI 564
SAN 353
ECO 196
ENT 332
CODEC 1887**

PROPOSTA

Mittente: Commissione europea

Data: 17 dicembre 2008

Oggetto: Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, la proposta della Commissione inviata con lettera del Signor Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, presso il Segretariato generale della Commissione europea, al Signor Javier SOLANA, Segretario Generale/Alto Rappresentante.

All.: COM(2008) 665 definitivo



COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE

Bruxelles, 10.12.2008
COM(2008) 665 definitivo

2008/0260 (COD)

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

**che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante
un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano**

{SEC(2008) 2670}
{SEC(2008) 2671}

RELAZIONE

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA

1.1. Motivazione e obiettivi della proposta

I medicinali contribuiscono considerevolmente alla salute dei cittadini dell'UE. La scoperta, lo sviluppo e l'uso efficace dei medicinali migliorano la qualità della vita, riducono la durata delle degenze ospedaliere e permettono di salvare vite. I medicinali possono però avere anche effetti collaterali negativi e le reazioni avverse ai farmaci costituiscono un notevole onere per la sanità pubblica nella Comunità. Secondo le stime il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri è dovuto a reazioni avverse a farmaci ed il 5% di tutti i pazienti ospedalieri soffre di tali reazioni, che costituiscono la quinta causa più frequente di decesso ospedaliero.

Talune reazioni avverse vengono rilevate solo dopo che il medicinale è stato autorizzato e il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio. Le norme di farmacovigilanza sono quindi necessarie per la tutela della salute pubblica, al fine di prevenire, rilevare e valutare gli effetti avversi dei medicinali.

Le norme comunitarie adottate finora hanno contribuito notevolmente al raggiungimento dell'obiettivo di un monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio nella Comunità. Tuttavia, viste le esperienze acquisite e considerata la valutazione della Commissione sul sistema comunitario di farmacovigilanza, risulta evidente la necessità di nuove misure volte a migliorare il funzionamento delle norme comunitarie sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.

Per tale motivo le proposte intendono rafforzare e razionalizzare il sistema comunitario di farmacovigilanza dei medicinali per uso umano modificando i due atti che disciplinano tale settore, con le finalità generali di migliorare la tutela della salute pubblica, garantire un corretto funzionamento del mercato interno e semplificare le norme e le procedure attuali. Gli obiettivi specifici sono i seguenti:

- specificare chiaramente ruoli e responsabilità delle parti principalmente responsabili nonché gli obblighi nel rispetto dei quali vanno svolti i suddetti ruoli;
- razionalizzare il processo decisionale dell'UE sulle questioni relative alla sicurezza dei medicinali, per fornire misure attuate in modo uniforme e completo per tutti i prodotti pertinenti in tutta la Comunità, al fine di evitare che i pazienti siano inutilmente esposti a rischi;
- potenziare la trasparenza e la comunicazione relative alla sicurezza dei medicinali al fine di migliorare la comprensione e la fiducia dei pazienti e dei professionisti della sanità nella sicurezza dei medicinali e ottenere una diffusione più capillare ed efficace delle avvertenze fondamentali;
- potenziare i sistemi di farmacovigilanza delle imprese, consentendo loro di migliorarli in modo costante riducendo gli oneri amministrativi;
- garantire il rilevamento proattivo e proporzionato di dati di qualità elevata pertinenti alla sicurezza dei medicinali attraverso la gestione dei rischi e la raccolta di dati strutturati in forma di studi di sicurezza successivi

all'autorizzazione, unitamente ad una segnalazione razionalizzata di singoli casi e rapporti periodici sulle sospette reazioni avverse;

- coinvolgere le parti in causa nella farmacovigilanza, anche attraverso le segnalazioni spontanee dei pazienti su sospette reazioni avverse e la partecipazione dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario al processo decisionale;
- semplificare le procedure comunitarie attuali di farmacovigilanza con conseguenti miglioramenti dell'efficienza sia per l'industria farmaceutica che per gli addetti alla regolamentazione del settore.

1.2. Contesto generale

Si definiscono farmacovigilanza la scienza e le attività inerenti al rilevamento, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli effetti avversi dei medicinali.

La Comunità dispone di una legislazione sulla farmacovigilanza per i medicinali dal 1965. Finora la suddetta legislazione, il suo funzionamento ed i suoi effetti in termini di protezione della salute pubblica non sono mai stati oggetto di una revisione sistematica. Per tale motivo nel 2004 i servizi della Commissione hanno avviato uno studio indipendente sul funzionamento del sistema di farmacovigilanza della Comunità. I risultati dello studio indipendente e la successiva ampia consultazione pubblica hanno evidenziato varie lacune.

1.3. Disposizioni vigenti nel settore della proposta

Le norme comunitarie armonizzate sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano sono stabilite dagli atti seguenti:

- 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 medicinali¹, per quanto riguarda i medicinali autorizzati dalla Commissione secondo la procedura prevista da tale regolamento ("procedura centralizzata"); nonché
- direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano², per quanto riguarda le regole generali sui medicinali per uso umano e le regole specifiche per i medicinali autorizzati dagli Stati membri.

Nella sostanza le norme sono ampiamente simili, ma si rilevano comunque talune divergenze e varie disposizioni sono ripetute nei due testi di legge. Di conseguenza è opportuno razionalizzare e semplificare gli atti elencando tutte le regole generali nel codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (direttiva 2001/83/CE) ed inserendo riferimenti incrociati a tali regole nel regolamento che disciplina la procedura centralizzata (regolamento (CE) n. 726/2004), con disposizioni specifiche per i prodotti autorizzati centralmente solo se opportuno.

¹ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

² GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

1.4. Coerenza con le altre politiche e gli altri obiettivi dell'Unione

Le proposte sono coerenti con l'obiettivo generale della legislazione comunitaria sui medicinali per uso umano, che è quello di eliminare le disparità tra le norme nazionali in modo da garantire il corretto funzionamento del mercato interno dei medicinali, assicurando nel contempo un livello elevato di protezione della salute pubblica e umana. Le proposte sono inoltre conformi all'articolo 152, paragrafo 1 del trattato che istituisce la Comunità europea, a norma del quale nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e attività della Comunità è garantito un livello elevato di protezione della salute umana.

La proposta è anche coerente con l'iniziativa della Commissione per la sicurezza dei pazienti³ e con l'attività della Commissione volta a promuovere l'innovazione nel settore farmaceutico, attraverso il settimo programma quadro in generale e l'iniziativa in materia di medicinali innovativi⁴ in particolare. La proposta è inoltre coerente con i progetti comunitari volti a sviluppare e convalidare l'uso di strumenti informatici innovativi per identificare gli eventi avversi connessi ai medicinali⁵.

2. CONSULTAZIONE DELLE PARTI INTERESSATE E VALUTAZIONE DELL'IMPATTO

2.1. Consultazione delle parti interessate

La presente proposta è stata al centro di un'ampia consultazione di tutte le parti interessate, tra cui in particolare i pazienti e i professionisti del settore sanitario, le autorità competenti degli Stati membri e l'industria. Sono stati utilizzati vari mezzi di consultazione: due consultazioni pubbliche su Internet, seminari ad hoc, questionari e incontri bilaterali.

Ulteriori informazioni sulle consultazioni condotte dalla Commissione sono contenute nella valutazione dell'impatto allegata alla presente proposta. I risultati dettagliati di entrambe le fasi della consultazione, comprese le singole risposte fornite durante la consultazione individuale, possono essere visionati all'indirizzo seguente:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance/pharmacovigilance_key.htm

2.2. Valutazione dell'impatto

La valutazione dell'impatto è contenuta nell'omonimo documento di lavoro dei servizi della Commissione allegato alla presente proposta.

In conclusione, la valutazione dell'impatto suggerisce di aumentare la chiarezza, l'efficienza e la qualità del sistema di farmacovigilanza dell'UE attraverso modifiche del quadro legislativo comunitario esistente, per ottenere notevoli miglioramenti nell'ambito della salute pubblica e risparmi nell'ambito dei costi generali sostenuti dal settore farmaceutico dell'UE.

³ Cfr.: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/patient_safety/consultation_en.htm

⁴ Cfr.: http://imi.europa.eu/documents_en.html

⁵ Vari progetti comunitari intendono contribuire ad individuare le possibilità di miglioramento della farmacovigilanza analizzando, grazie alle tecnologie dell'informazione, i dati contenuti negli archivi sanitari elettronici, compresi i progetti cofinanziati nell'ambito del settimo programma quadro per la ricerca.

3. ELEMENTI GIURIDICI DELLA PROPOSTA

3.1. Sintesi della misura proposta

Gli elementi principali delle proposte possono essere sintetizzati come segue.

Chiarezza dei ruoli e delle competenze

Nella legislazione attuale in alcuni casi le responsabilità nel settore della farmacovigilanza si sovrappongono o non sono stabilite in modo chiaro .

Le **funzioni e le responsabilità delle parti coinvolte nella legislazione** (Stati membri, agenzia, titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio) vengono chiarite e codificate e si stabiliscono il concetto e la portata delle buone prassi di vigilanza per tutte le parti coinvolte nell'ambito della farmacovigilanza. Le mansioni principali dell'agenzia nel settore della farmacovigilanza stabilite dal regolamento (CE) n. 726/2004 vengono globalmente mantenute, ma il suo ruolo di coordinamento al centro del sistema comunitario di farmacovigilanza viene rafforzato. Gli Stati membri devono continuare a svolgere un ruolo essenziale per il funzionamento del sistema di farmacovigilanza nella Comunità, cooperando di più ed avvalendosi di meccanismi per la condivisione del lavoro. Vengono chiarite anche le responsabilità di farmacovigilanza dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, in particolare per quanto riguarda il campo d'applicazione dell'obbligo, per detti titolari, di monitorare in modo continuo la sicurezza dei prodotti e garantire che tutte le informazioni disponibili vengano trasmesse alle autorità.

All'interno dell'agenzia viene creato un **nuovo comitato scientifico responsabile della farmacovigilanza**, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Il comitato deve svolgere un ruolo fondamentale nelle valutazioni di farmacovigilanza nella Comunità fornendo sostegno sia al comitato per i medicinali per uso umano dell'agenzia (responsabile dei pareri sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali per uso umano nell'ambito delle procedure comunitarie), sia al gruppo di coordinamento degli Stati membri istituito dalla direttiva 2001/83/CE (che svolge un ruolo nelle procedure di autorizzazione a livello nazionale).

Il **mandato del gruppo di coordinamento**, composto da rappresentanti degli Stati membri ed istituito dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE, viene modificato per consentire una più assidua collaborazione tra gli Stati membri nel settore della farmacovigilanza e per aumentare le possibilità di condivisione del lavoro.

La **procedura comunitaria di valutazione delle questioni di sicurezza gravi relative a prodotti autorizzati a livello nazionale** viene snellita fornendo criteri di avvio chiari e vincolanti per gli Stati membri, regole volte a garantire che tutti i prodotti interessati siano presi in considerazione, una procedura di valutazione da parte del comitato consultivo per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza e norme per il successivo monitoraggio delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di adottare misure armonizzate in tutta la Comunità.

Trasparenza e comunicazione

Maggiore trasparenza e migliore comunicazione relative alla sicurezza dei medicinali dovrebbero migliorare la comprensione e la fiducia dei pazienti e dei professionisti della sanità nella sicurezza dei medicinali e nel sistema normativo. La sicurezza nell'utilizzo dei

medicinali sarà migliorata da messaggi chiari e coordinati a livello dell'UE riguardanti questioni specifiche di sicurezza.

La base dati Eudravigilance va rafforzata, trasformandola nell'unico punto di raccolta delle informazioni di farmacovigilanza per i medicinali per uso umano autorizzati nella Comunità, consentendo quindi a tutte le autorità competenti di ricevere, consultare e condividere le informazioni contemporaneamente, avendo un accesso adeguato e garantito ai dati contenuti nella base dati Eudravigilance.

Coordinamento a livello comunitario delle comunicazioni relative a questioni di sicurezza ed istituzione di un portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali. I principi da rispettare nelle comunicazioni relative a nuove questioni di sicurezza importanti o a cambiamenti che le riguardano vanno stabiliti nella legislazione. Quando le questioni di sicurezza riguardano sostanze attive autorizzate in più Stati membri, l'agenzia deve coordinare le comunicazioni degli Stati membri. Inoltre l'agenzia deve istituire e gestire un portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali quale piattaforma principale per gli avvisi riguardanti la sicurezza dei medicinali, gestita a livello dell'UE; sul portale devono figurare link verso portali Web delle autorità competenti degli Stati membri.

Nella sintesi delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo che accompagna ogni medicinale commercializzato nella Comunità va inserita una **nuova sezione "informazioni essenziali"**.

Obblighi di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Secondo la legislazione attuale, alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio va acclusa una "descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza", da tenere aggiornata per ogni singola autorizzazione. Le proposte semplificano le prescrizioni esistenti.

"Fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza": nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio vanno presentati solo elementi fondamentali del sistema di farmacovigilanza, ma va previsto l'obbligo, per le imprese, di tenere un fascicolo dettagliato in loco.

Programmazione della gestione dei rischi e studi non interventistici sulla sicurezza

Razionalizzando la programmazione della gestione dei rischi si dovrebbe garantire che la valutazione della sicurezza dei medicinali sia prospettiva (ovvero basata sulla programmazione della gestione dei rischi) e che vengano effettuati studi sulla sicurezza di livello qualitativo elevato e non promozionali, se giustificati da motivi di sicurezza.

Secondo le prescrizioni attualmente in vigore, chi presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio può indicare un **sistema di gestione dei rischi per medicinali specifici**, se lo ritiene opportuno, ma non esiste una base giuridica esplicita che consenta alle autorità competenti di richiederlo. Le proposte contemplano l'obbligo di fornire un sistema di gestione dei rischi per l'autorizzazione all'immissione in commercio di ogni medicinale nuovo nella Comunità (oppure per medicinali esistenti sulla base di motivi di sicurezza), proporzionato ai rischi individuati, ai rischi potenziali e alla necessità di ulteriori informazioni sul medicinale.

Servono principi orientativi armonizzati e una procedura di controllo degli studi sulla sicurezza non interventistici e successivi all'autorizzazione (ovvero studi sulla sicurezza di

prodotti autorizzati che non consistono in test clinici), soprattutto per garantire che non siano promozionali; inoltre vanno monitorati tutti i dati relativi alla sicurezza che emergono da tali studi.

Rapporti su casi di reazione avversa a medicinali

Le regole attuali sulla presentazione di rapporti si applicano in modo uguale a tutti i medicinali, a prescindere dai loro rischi noti, se il prodotto viene autorizzato in più Stati membri le informazioni vanno trasmesse a varie autorità e si effettuano le valutazioni più volte, poiché non esistono disposizioni relative a valutazioni di gruppi di prodotti o sostanze. Inoltre il concetto di reazione avversa è connesso agli effetti collaterali in condizioni di utilizzo normali del medicinale ed altri effetti collaterali (causati ad esempio da errori terapeutici o dosaggio eccessivo) non vengono necessariamente comunicati. Le proposte intendono rendere la presentazione di rapporti proporzionata ai rischi, consentire ai pazienti di segnalare i loro effetti collaterali e garantire che vengano comunicati gli effetti dovuti a dosaggio eccessivo o errori terapeutici.

Semplificare le modalità di segnalazione delle reazioni avverse Si propone di semplificare considerevolmente le regole relative alla fornitura di informazioni garantendo che tutti i dati sulle reazioni avverse vengano comunicati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e dagli Stati membri direttamente alla base dati Eudravigilance. Grazie a tale nuovo sistema non sarebbe più necessario prevedere norme diverse per la fornitura di informazioni per i medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata e per i medicinali autorizzati negli Stati membri.

Monitoraggio della letteratura scientifica da parte dell'agenzia: l'agenzia è chiamata a svolgere un nuovo ruolo di monitoraggio della letteratura scientifica selezionata e archiviazione delle informazioni sui casi di effetti avversi nella base dati Eudravigilance.

Gli **errori terapeutici** che inducono una reazione avversa vanno comunicati alle autorità competenti per i medicinali. La definizione di reazione avversa al medicinale deve essere chiarita per consentire alle imprese di fornire alle autorità competenti per i medicinali informazioni sugli errori terapeutici che inducono reazioni avverse e per garantire che tutte le autorità competenti degli Stati membri condividano tali informazioni (anche le autorità competenti per i medicinali e quelle competenti per la sicurezza del paziente).

Chiarire la **base giuridica che consente ai pazienti di segnalare** sospette reazioni avverse ai medicinali.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza ed altre valutazioni connesse alla sicurezza

Attualmente i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono elenchi di reazioni avverse e, per quanto concerne i rapporti sulle reazioni avverse, vengono trasmessi per tutti i medicinali. Poiché non esistono disposizioni sulle trasmissioni e sulle valutazioni di dati riguardanti gruppi di prodotti o di sostanze, spesso le trasmissioni e le valutazioni si ripetono. L'aggiornamento delle informazioni sui medicinali che diventa necessario sulla base di tali valutazioni non viene disciplinato dettagliatamente dalla legislazione attuale. Le proposte semplificano la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza da parte dell'industria e li rendono proporzionali alla conoscenza disponibile in merito alla sicurezza/ai rischi del prodotto, prevedono meccanismi di condivisione del lavoro di valutazione, affidando un ruolo di spicco sempre al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la

farmacovigilanza e consentono di aggiornare più rapidamente le informazioni sui medicinali istituendo procedure chiare.

Con la trasmissione diretta di tutte le informazioni sulle reazioni avverse alla base dati Eudragilance viene modificato il **campo d'applicazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**, che diventano un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale piuttosto che una presentazione dettagliata di rapporti su casi individuali. Inoltre le **prescrizioni relative ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vengono commisurate ai rischi** connessi ai medicinali e non è più necessario presentare rapporti a scadenza regolare per i prodotti ritenuti a rischio limitato o nei casi in cui i rapporti si ripeterebbero (con la possibilità di richieste ad hoc per tali prodotti).

Viene inserita una disposizione esplicita per il **follow-up normativo delle valutazioni dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**, al fine di garantire un collegamento chiaro fra le valutazioni di farmacovigilanza e la revisione e l'aggiornamento delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate nella Comunità.

Le proposte istituiscono il **quadro per l'uso condiviso delle risorse da parte delle autorità competenti per la valutazione ed il follow-up dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**, con una forte partecipazione del comitato consultivo per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza dell'agenzia. È prevista un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per i medicinali autorizzati in più Stati membri, compresi i prodotti contenenti la stessa sostanza attiva. Per incrementare ulteriormente l'efficienza del sistema va effettuata una valutazione unica anche per questioni di farmacovigilanza che riguardano prodotti autorizzati dagli Stati membri e prodotti autorizzati dalla Commissione.

3.2. Base giuridica

La proposta si basa sull'articolo 95 del trattato CE. L'articolo 95 del trattato CE, che richiede la procedura di codecisione di cui all'articolo 251, costituisce la base giuridica per raggiungere gli obiettivi fissati nell'articolo 14 del trattato, che include la libera circolazione delle merci (articolo 14, paragrafo 2), nella fattispecie dei medicinali per uso umano.

Tenendo conto del fatto che tutti i regolamenti relativi ai medicinali devono avere l'obiettivo fondamentale di salvaguardare la salute pubblica, dall'entrata in vigore del trattato di Amsterdam l'articolo 95 costituisce la base giuridica della legislazione comunitaria per i medicinali per uso umano, comprendente la direttiva 2001/83/CE ed il regolamento (CE) n. 726/2004⁶, dato che le differenze tra le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative nazionali sui medicinali tendono ad ostacolare gli scambi intracomunitari e quindi influiscono direttamente sul funzionamento del mercato interno. Al fine di prevenire o di eliminare tali ostacoli è quindi giustificata un'azione a livello comunitario mirante a promuovere lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali.

3.3. Principio di sussidiarietà

Le norme comunitarie nel settore della farmacovigilanza garantiscono la migliore protezione della salute pubblica secondo le stesse regole in tutta la Comunità. Un'azione divergente degli

⁶ Il regolamento (CE) n. 726/2004 è basato anche sull'articolo 152, paragrafo 4, lettera b) per quanto concerne la regolamentazione dei medicinali veterinari, che non rientra nel campo d'applicazione delle presenti proposte.

Stati membri impedirebbe la piena condivisione dei dati sulla sicurezza ed aumenterebbe l'onere amministrativo per le autorità competenti e per l'industria. Una mancanza di coordinamento negherebbe agli Stati membri l'accesso alle migliori perizie in campo scientifico e medico per la valutazione della sicurezza dei medicinali e per la riduzione al minimo dei rischi.

L'analisi dell'impatto ha dimostrato che le attività in corso volte a migliorare il sistema di farmacovigilanza della Comunità attraverso una migliore attuazione del quadro legislativo attuale, pur essendo benefiche per il sistema, non sarebbero sufficienti ad operare il miglioramento radicale necessario per ridurre il grande onere per la salute pubblica costituito dalle reazioni avverse ai medicinali.

3.4. Principio di proporzionalità

La proposta è stata elaborata attentamente, in assidua consultazione con gli interessati, in particolare con quelli ai quali le disposizioni di legge impongono obblighi diretti, al fine di tutelare meglio la salute pubblica senza imporre oneri amministrativi eccessivi. La proposta si basa sulle strutture esistenti (compresa l'agenzia europea per i medicinali e le autorità competenti degli Stati membri), sulle procedure già disponibili (comprese quelle per la presentazione di rapporti e la comunicazione di informazioni), sulle risorse esistenti (compresa la base dati comunitaria di farmacovigilanza) e sulla prassi in atto (inclusa la condivisione del lavoro da parte degli Stati membri). La proposta intende massimizzare l'efficienza dei processi ed ottimizzare la qualità dei dati rilevati e delle decisioni adottate, apportando il massimo beneficio alla salute pubblica. Aumentando l'efficienza del sistema comunitario di farmacovigilanza, la proposta libererà risorse attualmente impiegate per rispettare prescrizioni amministrative ripetitive e complesse e le incanalerà verso attività di promozione e di tutela diretta della salute pubblica, compresa una migliore informazione e comunicazione sui benefici e sui rischi connessi ai medicinali.

La proposta non va oltre quanto necessario per raggiungere l'obiettivo perseguito, ovvero rafforzare e razionalizzare il sistema comunitario di farmacovigilanza. La valutazione dell'impatto ha dimostrato che si possono ridurre i costi per l'industria aumentando i costi per gli organismi di regolamentazione (le autorità nazionali competenti e l'agenzia), che saranno coperti dalle tasse per le industrie. L'aumento dei costi è contenuto rispetto ai risparmi previsti per la società, incluse le riduzioni dei ricoveri, anche di lunga durata, dovuti a reazioni avverse ai medicinali.

3.5. Scelta dello strumento

La proposta intende modificare le disposizioni attuali sulla farmacovigilanza per i medicinali per uso umano contenute nel regolamento (CE) n. 726/2004 e nella direttiva 2001/83/CE, quindi un regolamento di modifica ed una direttiva di modifica sono considerati gli strumenti giuridici più adeguati.

4. INCIDENZA SUL BILANCIO

Nessuna

5. INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI

5.1. Semplificazione

L'iniziativa figura nella programmazione in agenda della Commissione con il riferimento 2008/ENTR/003. Rientra nelle iniziative di semplificazione di cui all'allegato 1 del programma legislativo e di lavoro della Commissione per il 2008 (iniziative strategiche e prioritarie)⁷.

Le proposte contengono elementi chiave per la semplificazione del sistema comunitario di farmacovigilanza, tra cui: una più assidua collaborazione tra le autorità, per ampliare al massimo la perizia disponibile; condivisione del lavoro ed un ruolo più ampio per il gruppo di coordinamento degli Stati membri al fine di ottenere un utilizzo più efficiente delle scarse risorse e ridurre la ripetizione del lavoro; semplificazione della segnalazione di reazioni avverse e dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza presso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5.2. Spazio economico europeo

L'atto proposto è rilevante ai fini del SEE.

⁷ http://ec.europa.eu/atwork/programmes/docs/clwp2008_it.pdf (cfr. pag. 20).

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

**che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE
recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione⁸,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo⁹,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato¹⁰,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano¹¹ stabilisce norme armonizzate per l'autorizzazione, il controllo e la farmacovigilanza dei medicinali all'interno della Comunità.
- (2) Le norme relative alla farmacovigilanza servono a tutelare la salute pubblica al fine di prevenire, rilevare e valutare gli effetti avversi dei medicinali commercializzati nella Comunità, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio.
- (3) Viste le esperienze acquisite e considerata la valutazione della Commissione sul sistema comunitario di farmacovigilanza, risulta evidente la necessità di nuove misure volte a migliorare il funzionamento delle norme comunitarie sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.
- (4) Tenendo conto del fatto che qualsiasi normativa sui medicinali deve mirare fondamentalmente a salvaguardare la salute pubblica, tale obiettivo deve essere raggiunto con mezzi che non impediscono la libera circolazione dei medicinali sicuri all'interno della Comunità. Dalla valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza risulta che l'azione non coordinata degli Stati

⁸ GU C del , pag. .

⁹ GU C del , pag. .

¹⁰ GU C del , pag. .

¹¹ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

membri su questioni di sicurezza dei medicinali sta creando ostacoli alla libera circolazione dei medicinali. Per prevenire o rimuovere tali ostacoli è necessario rafforzare e razionalizzare le disposizioni esistenti relative alla farmacovigilanza a livello comunitario.

- (5) Per motivi di chiarezza, la definizione di reazione avversa va modificata al fine di garantire che non copra solo effetti nocivi e indesiderati conseguenti all'uso autorizzato del medicinale a dosi normali, ma anche gli errori terapeutici e gli usi non contemplati dal riassunto autorizzato delle caratteristiche del prodotto, incluso l'uso improprio e l'abuso del prodotto.
- (6) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve istituire un sistema di farmacovigilanza per garantire il monitoraggio ed il controllo di uno o più dei suoi medicinali autorizzati, da inserire in un fascicolo del sistema di farmacovigilanza accessibile in permanenza per eventuali ispezioni. Le autorità competenti devono effettuare la supervisione di tali sistemi. Per tale motivo, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio va presentata una sintesi del sistema di farmacovigilanza, comprendente un riferimento al sito Internet in cui viene tenuto e reso accessibile a fini d'ispezione il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione.
- (7) La programmazione della farmacovigilanza per ogni singolo medicinale da parte del titolare dell'autorizzazione deve essere effettuata nel contesto di un sistema di gestione del rischio e deve essere proporzionata ai rischi individuati, ai rischi potenziali e alla necessità di ulteriori informazioni sul medicinale. È opportuno inoltre prevedere che eventuali misure fondamentali contenute nel sistema di gestione del rischio siano incluse anche nell'autorizzazione all'immissione in commercio quali condizioni.
- (8) Per garantire la raccolta di eventuali informazioni supplementari necessarie sulla sicurezza dei medicinali autorizzati le autorità competenti, quando rilasciano l'autorizzazione all'immissione in commercio o in seguito, devono avere il diritto di prescrivere studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione e tale prescrizione deve figurare tra le condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (9) Se un medicinale viene autorizzato a condizione che venga eseguito uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione o qualora sussistano condizioni o limitazioni rispetto all'utilizzo sicuro ed efficace del medicinale, tale medicinale deve essere oggetto di un monitoraggio intenso sul mercato. I pazienti e i professionisti del settore sanitario vanno incoraggiati a riferire in merito a tutte le sospette reazioni avverse a tali medicinali e un elenco di tali medicinali deve essere tenuto aggiornato e disponibile al pubblico dall'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 medicinali¹² (denominata qui di seguito "agenzia").

- (10) Affinché i professionisti del settore sanitario e i pazienti possano identificare facilmente le informazioni più pertinenti sui medicinali che utilizzano, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo devono comprendere una breve sezione contenente le informazioni essenziali sul medicinale, su come ridurre al minimo i suoi rischi ed ottenerne il massimo beneficio.
- (11) L'esperienza ha dimostrato la necessità di chiarire le responsabilità dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in relazione alla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati. Il titolare dell'autorizzazione deve avere la responsabilità di monitorare in modo continuo la sicurezza dei suoi medicinali, di informare le autorità di eventuali modifiche in grado di influire sull'autorizzazione, nonché di garantire che siano mantenute aggiornate le informazioni sul medicinale. Poiché i medicinali possono essere utilizzati in condizioni diverse da quelle indicate nelle relative autorizzazioni all'immissione in commercio, tali responsabilità devono comprendere tutte le informazioni disponibili, inclusi i risultati di test clinici o altri studi, nonché segnalazioni di usi del medicinale non conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre è opportuno garantire che, per il rinnovo delle autorizzazioni, siano prese in considerazione tutte le informazioni pertinenti rilevate in merito alla sicurezza del medicinale.
- (12) Per garantire un'assidua collaborazione tra gli Stati membri nel settore della farmacovigilanza, il mandato del gruppo di coordinamento istituito dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE va ampliato affinché comprenda l'esame di questioni connesse alla farmacovigilanza di tutti i medicinali autorizzati dagli Stati membri. Per svolgere le sue nuove funzioni il gruppo di coordinamento deve essere potenziato ulteriormente con l'adozione di regole chiare per quanto riguarda i livelli di perizia richiesti, l'adozione di pareri, la trasparenza, l'indipendenza ed il segreto professionale per i membri nonché la necessità di collaborazione tra la Comunità e gli organismi nazionali.
- (13) Per garantire che sia mantenuto lo stesso livello di perizia scientifica nel processo decisionale relativo alla farmacovigilanza nella Comunità e negli Stati membri, svolgendo le funzioni di farmacovigilanza il gruppo di coordinamento deve poter contare sulla consulenza del comitato consultivo per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza dell'agenzia.
- (14) Per evitare la ripetizione di lavori già svolti, il gruppo di coordinamento adotta un parere unico per le valutazioni di farmacovigilanza riguardanti medicinali autorizzati in più Stati membri. Per attuare in tutta la Comunità misure di farmacovigilanza deve bastare l'accordo all'interno del gruppo di coordinamento. Qualora non si giunga ad un accordo nel gruppo di

¹² GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

coordinamento, la Commissione deve essere autorizzata ad adottare una decisione a tal fine, destinata agli Stati membri.

- (15) Va effettuata una valutazione unica anche per le questioni di farmacovigilanza relative a medicinali autorizzati dagli Stati membri e medicinali autorizzati in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004. In tali casi la Commissione deve adottare misure armonizzate per tutti i medicinali in questione, sulla base di una valutazione comunitaria.
- (16) Gli Stati membri devono gestire un sistema di farmacovigilanza per raccogliere informazioni utili nella sorveglianza dei medicinali, incluse informazioni su sospette reazioni avverse, sull'uso improprio, sull'abuso e sugli errori terapeutici e garantirne la qualità grazie al follow-up dei casi di sospette reazioni avverse.
- (17) Per migliorare ulteriormente il coordinamento delle risorse tra gli Stati membri, ogni Stato membro deve essere autorizzato a delegare talune mansioni di farmacovigilanza ad un altro Stato membro.
- (18) Per semplificare la segnalazione di sospette reazioni avverse i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri devono trasmettere le suddette informazioni unicamente alla base dati comunitaria sulla farmacovigilanza e rete di trattamento dei dati di cui all'articolo 57, paragrafo 1, lettera d) del regolamento (CE) n. 726/2004 (qui di seguito "la base dati Eudravigilance").
- (19) Affinché i processi di farmacovigilanza siano più trasparenti, gli Stati membri devono istituire e mantenere portali Web sulla sicurezza dei medicinali. Allo stesso fine i titolari di autorizzazioni devono fornire alle autorità preavvisi per le comunicazioni sulla sicurezza e le autorità devono trasmettersi a vicenda tali preavvisi.
- (20) Le norme comunitarie sulla farmacovigilanza devono continuare a potersi fondare sul ruolo cruciale di monitoraggio della sicurezza svolto dai professionisti del settore sanitario e devono tenere conto del fatto che anche i pazienti si trovano in una situazione che consente loro di riferire in merito a reazioni avverse ai medicinali. Per tale motivo è opportuno agevolare sia i professionisti del settore sanitario, sia i pazienti a segnalare sospette reazioni avverse ai medicinali e mettere a loro disposizione metodi di segnalazione.
- (21) Con la trasmissione diretta di tutte le informazioni sulle reazioni avverse alla base dati Eudravigilance diventa opportuno modificare il campo d'applicazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, affinché presentino un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale piuttosto che un elenco dettagliato di rapporti su casi individuali già trasmessi alla base dati Eudravigilance.
- (22) Le prescrizioni relative ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono essere proporzionate ai rischi connessi ai medicinali. Di conseguenza i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono essere collegati al

sistema di gestione dei rischi per i medicinali nuovi autorizzati e non devono essere necessari rapporti a scadenza regolare per i medicinali generici, di uso ben consolidato, oggetto di consenso informato, omeopatici o a base di piante con registrazione fondata sull'impiego tradizionale. Tuttavia, nell'interesse della salute pubblica, le autorità devono prescrivere rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per tali medicinali ogniqualvolta sia necessario valutarne il rischio o rivedere l'adeguatezza dell'informazione sul prodotto.

- (23) È necessario condividere maggiormente l'utilizzo delle risorse tra le autorità competenti per la valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri è opportuno prescrivere una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Inoltre vanno istituite procedure volte a stabilire frequenza e date di presentazione uniche per i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione.
- (24) In seguito alla valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le eventuali misure che ne derivano per quanto concerne il mantenimento, la modifica, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione vanno adottate secondo una procedura comunitaria ottenendo un risultato armonizzato.
- (25) Gli Stati membri devono trasmettere automaticamente all'agenzia determinate questioni di sicurezza connesse ai medicinali, facendo così avviare una valutazione comunitaria della questione. Di conseguenza vanno stabilite regole atte a garantire una procedura di valutazione da parte del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e regole per il successivo monitoraggio delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di adottare misure armonizzate in tutta la Comunità. Poiché tale procedura viene avviata sulla base di una serie di criteri vincolanti, essa deve avere la precedenza rispetto ad altre procedure che potrebbero anche essere seguite per affrontare questioni di sicurezza, quali quelle di cui agli articoli 31 e 36 della direttiva 2001/83/CE.
- (26) È necessario introdurre principi orientativi armonizzati ed il controllo regolamentare degli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione e non interventistici che vengono avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione, che contemplano la raccolta di dati provenienti da pazienti o professionisti del settore sanitario, e che quindi non rientrano nel campo d'applicazione della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano¹³. Il controllo di detti studi deve rientrare tra le responsabilità delle autorità nazionali competenti per gli studi da svolgere in uno Stato membro e del comitato consultivo di valutazione

¹³ GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

dei rischi per la farmacovigilanza per gli studi da svolgere in più Stati membri. Va inoltre contemplato il successivo monitoraggio, se del caso, per quanto concerne le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di adottare misure armonizzate in tutta la Comunità.

- (27) Per attuare le disposizioni connesse alla farmacovigilanza gli Stati membri devono garantire l'applicazione di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive ai titolari di autorizzazioni qualora essi non rispettino gli obblighi nell'ambito della farmacovigilanza.
- (28) Per tutelare la salute pubblica le attività relative alla farmacovigilanza delle autorità nazionali competenti vanno finanziate adeguatamente. Il finanziamento adeguato di dette attività deve poter essere garantito attraverso la riscossione di tasse. Tuttavia la gestione di tali fondi ottenuti deve essere soggetta al controllo permanente delle autorità nazionali competenti al fine di garantire la loro indipendenza.
- (29) Gli Stati membri devono avere la possibilità di consentire, nel rispetto di determinate condizioni, di derogare a talune disposizioni della direttiva 2001/83/CE riguardanti le prescrizioni di etichettatura e imballaggio, per poter affrontare gravi problemi di disponibilità connessi alla potenziale mancanza o insufficienza di medicinali autorizzati o di medicinali immessi sul mercato.
- (30) Poiché lo scopo della presente direttiva, ovvero migliorare la sicurezza dei medicinali immessi sul mercato comunitario in modo armonizzato in tutti gli Stati membri, non può essere realizzato in misura sufficiente dagli Stati membri e può dunque essere realizzato meglio a livello comunitario, la Comunità può intervenire, in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato. La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tale obiettivo, in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo.
- (31) Le prescrizioni sulla sorveglianza dei medicinali per uso umano di cui alla direttiva 2001/83/CE costituiscono prescrizioni specifiche ai sensi dell'articolo 15, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 luglio 2008, che pone norme in materia di accreditamento e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti e abroga il regolamento (CEE) n. 339/93¹⁴.
- (32) Occorre pertanto modificare di conseguenza la direttiva 2001/83/CE,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1
Modifiche della direttiva 2001/83/CE

La direttiva 2001/83/CE è modificata come segue:

¹⁴ GU L 218 del 13.8.2008, pag. 30.

1. L'articolo 1 è così modificato:

a) Il punto 11 è sostituito dal seguente:

“(11) effetto collaterale negativo (reazione avversa): la reazione nociva e non voluta ad un medicinale”;

b) il punto 14 è sostituito dal seguente:

“(14) sospetta reazione avversa: una reazione avversa per la quale non si può escludere un nesso causale tra l'evento ed il medicinale”;

c) il punto 15 è sostituito dal seguente:

“(15) studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione: lo studio effettuato con un medicinale autorizzato, allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi”;

d) sono inseriti i seguenti punti 28 ter, 28 quater e 28 quinquies:

"28 ter) sistema di gestione del rischio: l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali interventi;

28 quater) sistema di farmacovigilanza: il sistema utilizzato dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio;

28 quinquies) fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza: la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati”.

2. L'articolo 8, paragrafo 3 è così modificato:

a) la lettera i bis) è sostituita dalla seguente:

"i bis) sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente, che comprenda gli elementi seguenti:

- certificazione del fatto che il richiedente disponga di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza;
- Stato membro di residenza del responsabile qualificato;

- informazioni per contattare il responsabile qualificato;
- dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX;
- riferimento al sito in cui viene mantenuto il fascicolo permanente di farmacovigilanza per il medicinale in questione";

b) è inserita la seguente lettera i bis bis):

“i bis bis) descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione”.

c) la lettera l) è sostituita dalla seguente:

"l) copie dei documenti seguenti:

- ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro, compresa una sintesi delle informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e nei rapporti sulle reazioni avverse, o in un paese terzo, ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva,
- riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente secondo l'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 21; foglietto illustrativo proposto in conformità dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 61;
- particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione."

d) la lettera n) è soppressa;

e) sono aggiunti i seguenti commi:

"Il sistema di gestione dei rischi di cui al primo comma, lettera i bis bis), deve essere proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza successivi all'autorizzazione.

Le informazioni di cui al primo comma, lettera l) vengono aggiornate a scadenza regolare."

3. L'articolo 11 è così modificato:

a) è inserito il seguente punto 3bis:

“3 bis sintesi delle informazioni essenziali necessarie per utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace;

b) è aggiunto il comma seguente:

"Ai fini del primo comma, punto 3 bis), per i medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, la sintesi deve contenere la seguente dichiarazione: "Il medicinale è oggetto di un monitoraggio intenso. Tutte le sospette reazioni avverse vanno riferite a <nome ed indirizzo web dell'autorità nazionale competente>."

4. All'articolo 16 octies, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

“1. Alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano per analogia l'articolo 3, paragrafi 1 e 2, l'articolo 4, paragrafo 4, l'articolo 6, paragrafo 1, l'articolo 12, l'articolo 17, paragrafo 1, gli articoli 19, 20, 23, 24, 25, gli articoli da 40 a 52, da 70 a 85, da 101 a 108 ter, l'articolo 111, paragrafi 1 e 3, l'articolo 112, gli articoli 116, 117 e 118, gli articoli 122, 123, 125, l'articolo 126, secondo comma e l'articolo 127 della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CEE della Commissione(*)).

(*) GUL 262 del 14.10.2003, pag. 22.”

5. L'articolo 17 è così modificato:

a) nel paragrafo 1, secondo comma il numero "27" è sostituito dal numero "28";

b) nel paragrafo 2 il numero “27” è sostituito dal numero “28”;

6. All'articolo 18 il numero “27” è sostituito dal numero “28”.

7. All'articolo 21, il testo dei paragrafi 3 e 4 è sostituito dal seguente:

“3. Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile senza indugio l'autorizzazione all'immissione in commercio unitamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto e ad eventuali condizioni stabilite in conformità degli articoli 21 bis, 22 e 22 bis, con le eventuali scadenze per l'adempimento, per ogni medicinale da esse autorizzato.

4. Le autorità nazionali competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche e precliniche, le sperimentazioni cliniche ed il sistema di gestione dei rischi nonché il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile senza indugio la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta."

8. È inserito il seguente articolo 21 bis:

"Articolo 21 bis

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle seguenti condizioni:

- (1) adottare determinate misure per l'utilizzo sicuro del medicinale contenute nel sistema di gestione dei rischi;
- (2) svolgere studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione;
- (3) rispettare le prescrizioni sulla registrazione o sulla comunicazione delle reazioni avverse, più rigorose di quelle di cui al titolo IX;
- (4) altre condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio deve contemplare scadenze per l'adempimento delle condizioni, qualora necessario. "

9. L'articolo 22 è sostituito dal seguente:

"Articolo 22

In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinate condizioni, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale, la notifica alle autorità nazionali competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'uso del medicinale e le misure da adottare.

L'autorizzazione può essere rilasciata solo se il richiedente può dimostrare la propria incapacità di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni di utilizzo normali, per ragioni obiettive, verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I.

La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni."

10. Sono inseriti i seguenti articoli 22 bis e 22 ter :

“Articolo 22 bis

1. Dopo aver rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente può prescrivere al titolare di detta autorizzazione di svolgere uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione qualora si sospetti l'esistenza di rischi connessi al medicinale autorizzato. La prescrizione va effettuata per iscritto, unitamente ad una motivazione dettagliata, e deve comprendere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e lo svolgimento dello studio.
2. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio l'opportunità di presentare spiegazioni, entro un termine da essa stabilito, qualora il titolare lo richieda entro 30 giorni dal ricevimento della prescrizione scritta.
3. Sulla base delle spiegazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma la prescrizione. Quando l'autorità nazionale competente conferma la prescrizione, l'autorizzazione all'immissione in commercio viene modificata per inserire la prescrizione quale condizione dell'autorizzazione stessa ed il sistema di gestione dei rischi viene aggiornato di conseguenza.

Articolo 22 ter

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad inserire nel proprio sistema di gestione dei rischi le eventuali condizioni o prescrizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.
2. Gli Stati membri informano l'agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato subordinandole a condizioni o prescrizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.

L'agenzia inserisce i medicinali in questione nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004. L'agenzia elimina un medicinale dall'elenco quando l'autorità nazionale competente conclude che le condizioni o le prescrizioni sono state soddisfatte e che, secondo la valutazione delle informazioni risultanti dall'adempimento delle condizioni o delle prescrizioni, il rapporto rischio/beneficio resta positivo."

11. L'articolo 23 è sostituito dal seguente:

Articolo 23

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h), ed introduce le

modifiche necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modifiche devono essere approvate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato.

2. Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'autorità competente circa ogni nuovo dato che possa implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11 o all'articolo 32, paragrafo 5, o all'allegato I.

In particolare, egli comunica immediatamente all'autorità nazionale competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale per uso umano è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale per uso umano interessato. Nella comunicazione vanno compresi i risultati positivi e negativi dei test clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione, nonché informazioni sull'utilizzo del medicinale qualora tale utilizzo non sia conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Il titolare dell'autorizzazione deve garantire che le informazioni relative al prodotto vengano aggiornate tenendo conto delle conoscenze scientifiche attuali, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche attraverso il portale web europeo dei medicinali istituito secondo l'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.
4. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'autorità nazionale competente può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

L'autorità nazionale competente può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una copia del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza. Il titolare presenta la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta. ”

12. L'articolo 24 è così modificato:

- a) Al paragrafo 2, il secondo comma è sostituito dal seguente:

"A tal fine il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità nazionale competente una versione consolidata del fascicolo sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nei rapporti sulle reazioni avverse e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati in conformità del titolo IX, nonché di tutte le modifiche apportate successivamente al rilascio dell'autorizzazione, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione ai sensi del paragrafo 1."

b) Il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

“3. Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo qualora l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza o ad un'esposizione insufficiente al prodotto, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.”

13. Il titolo "Capo 4 Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata" è soppresso.

14. L'articolo 27 è così modificato:

a) Il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

“1. Viene istituito un gruppo di coordinamento ai fini seguenti:

a) l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al capo 4;

b) l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri, in conformità degli articoli 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 duodecies e 107 novodecies;

c) l'esame delle questioni connesse alle modifiche delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri, in conformità dell'articolo 35, paragrafo 1.

L'agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento viene assistito dal comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis) del regolamento (CE) n. 726/2004”.

b) Al paragrafo 2 sono aggiunti i seguenti commi:

“Nell'esercizio delle loro funzioni, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si fondano sulle risorse scientifiche e normative disponibili in seno alle strutture nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio. Ogni autorità nazionale competente vigila sul livello di perizia delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati.

L'articolo 63 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.”

c) Sono aggiunti i seguenti paragrafi 4, 5, 6 e 7:

“4. Il direttore esecutivo dell'agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del gruppo di coordinamento.”

“5. I membri del gruppo di coordinamento assicurano un coordinamento adeguato tra l'attività del gruppo e quella delle competenti autorità nazionali, compresi gli organi consultivi coinvolti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Salvo altrimenti disposto dalla presente direttiva, il gruppo di coordinamento si adopera per adottare le proprie decisioni per consenso. Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza dei membri prevale.

7. I membri del gruppo di coordinamento sono tenuti, anche dopo la cessazione delle loro funzioni, a non divulgare informazioni del tipo coperto da segreto professionale.”

15. Dopo l'articolo 27, è inserito il testo seguente:

"Capo 4 Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata"

16. L'articolo 31, paragrafo 1 è così modificato:

a) il testo del primo comma è sostituito dal testo seguente:

"In casi particolari che coinvolgono gli interessi della Comunità, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio adiscono il comitato affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni di autorizzazione che appare necessaria."

b) dopo il primo comma è inserito il comma seguente:

"Tuttavia, quando viene rispettato uno dei criteri di cui all'articolo 107 decies, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli da 107 decies a 107 terdecies".

17. All'articolo 36, paragrafo 1, è aggiunto il seguente comma:

"Tuttavia, quando viene rispettato uno dei criteri di cui all'articolo 107 decies, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli da 107 decies a 107 terdecies".

18. L'articolo 59, paragrafo 1 è così modificato:

a) è inserita la seguente lettera a) bis:

"a bis) sintesi delle informazioni essenziali necessarie per utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace;"

b) sono aggiunti i seguenti secondo e terzo comma:

"Le informazioni di cui al primo comma, lettera a bis) vengono presentate in un riquadro con bordo nero. Per il periodo di un anno tutti i testi nuovi o modificati vengono presentati in grassetto e preceduti dal simbolo seguente ❖ e dalla dicitura "Informazioni nuove".

Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare "Il medicinale è oggetto di un monitoraggio intenso. Tutte le sospette reazioni avverse vanno riferite a <nome ed indirizzo web dell'autorità nazionale competente>". "

19. L'articolo 63, paragrafo 3 è sostituito dal testo seguente:

"3. Se il medicinale non è destinato ad essere direttamente fornito al paziente, oppure se il medicinale serve per affrontare gravi problemi di disponibilità, le autorità competenti, nel rispetto di provvedimenti che ritengano necessari per la salvaguardia della salute umana, possono esonerare dall'obbligo di far figurare sulle etichette o sul foglietto illustrativo determinati particolari e dall'obbligo che il foglietto illustrativo sia redatto nella lingua o nelle lingue ufficiali dello Stato membri in cui il medicinale viene immesso sul mercato".

20. All'articolo 65 è aggiunta la seguente lettera g):

" g) la sintesi delle informazioni essenziali necessarie per utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace, di cui all'articolo 11, paragrafo 3, lettera a) e all'articolo 59, paragrafo 1, lettera a bis)."

21. Il titolo IX è sostituito dal seguente:

*"TITOLO IX
FARMACOVIGILANZA*

**CAPO 1
Disposizioni generali**

Articolo 101

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere le loro funzioni in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza nella Comunità.

Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti

dall'utilizzo del prodotto entro le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio e da qualsiasi altro utilizzo, incluso il dosaggio eccessivo, l'uso improprio, l'abuso, gli errori terapeutici e quelle osservate durante studi sul medicinale o dopo l'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'attività normativa. Gli Stati membri sottopongono il loro sistema di farmacovigilanza a revisioni regolari e riferiscono i risultati alla Commissione entro il [insert concrete date - two-years after the date of transposition referred to in Article 3(1)] e, in seguito, ogni due anni.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.

4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'agenzia, all'armonizzazione e alla standardizzazione internazionale delle misure tecniche di farmacovigilanza.

Articolo 102

Gli Stati membri:

- (1) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospette reazioni avverse alle autorità nazionali competenti o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- (2) garantiscono che i rapporti sulle reazioni avverse contengano informazioni di qualità il più possibile elevata;
- (3) garantiscono, attraverso i metodi di raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il monitoraggio dei rapporti sulle reazioni avverse, la possibilità di identificare qualsiasi medicinale di origine biologica prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e oggetto di un rapporto sulle reazioni avverse;
- (4) adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere agli obblighi stabiliti dal presente titolo siano comminate sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive.

Ai fini del primo paragrafo, punto 1, gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari riguardo alla comunicazione di casi di sospette reazioni avverse gravi o impreviste.

Articolo 103

Uno Stato membro può delegare una o più tra le attività affidategli ai sensi del presente titolo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto.

Lo Stato membro che delega ne informa la Commissione, l'agenzia e tutti gli altri Stati membri per iscritto. Lo Stato membro che delega e l'agenzia rendono pubblica tale informazione.

Articolo 104

1. Al fine di svolgere le proprie attività di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a gestire un sistema di farmacovigilanza equivalente a quello di cui all'articolo 101, paragrafo 1.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 il titolare dell'autorizzazione valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta le misure opportune.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad effettuare revisioni regolari del proprio sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione inserisce una nota con i principali risultati della revisione nel fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati della revisione, agisce affinché venga elaborato e messo in pratica un piano d'azione correttivo appropriato.

3. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza il titolare dell'autorizzazione deve:

- a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza;
- b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza;
- c) attuare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale;
- d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione dei rischi o quali condizioni o prescrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo gli articoli 21 bis, 22 o 22 bis;
- e) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi e monitorare i dati di farmacovigilanza al fine di stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se intervengano cambiamenti del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

La persona qualificata di cui al primo comma, lettera a) deve risiedere nella Comunità ed è responsabile dell'istituzione e della gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione comunica il nominativo e le informazioni per contattare la persona qualificata all'autorità competente e all'agenzia.

Articolo 104 bis

1. In deroga all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), i titolari delle autorizzazioni rilasciate prima del [insert concrete date - date set out in the second subparagraph of Article 3(1) of Directive .../.../EC] sono tenuti ad attuare il sistema di gestione dei rischi solo se vengono rispettati i paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo.
2. L'autorità nazionale competente può prescrivere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di attuare un sistema di gestione dei rischi come stabilito all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c) qualora si sospetti la presenza di rischi tali da influire sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale autorizzato. A tal fine l'autorità nazionale competente prescrive al titolare dell'autorizzazione anche di presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che egli intende predisporre per il medicinale in questione.

La prescrizione va effettuata per iscritto, unitamente ad una motivazione dettagliata, e deve comprendere le scadenze per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi.

3. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio l'opportunità di presentare spiegazioni, entro un termine da essa stabilito, qualora il titolare lo richieda entro 30 giorni dal ricevimento della prescrizione scritta.
4. Sulla base delle spiegazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma la prescrizione. Quando l'autorità nazionale competente conferma la prescrizione, l'autorizzazione viene modificata includendovi misure previste dal sistema di gestione dei rischi quali condizioni dell'autorizzazione stessa, come indicato all'articolo 21 bis, punto 1.

Articolo 105

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente delle autorità nazionali competenti per garantirne l'indipendenza.

Il primo paragrafo non osta all'imposizione ai titolari dell'autorizzazione di tasse per lo svolgimento di tali attività da parte delle autorità nazionali competenti.

CAPO 2

Trasparenza e comunicazione

Articolo 106

Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale Web nazionale sulla sicurezza dei medicinali, collegato al portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali istituito in applicazione dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sui portali Web nazionali sulla sicurezza dei medicinali gli Stati membri pubblicano almeno gli elementi seguenti:

- (1) sistemi di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati secondo la presente direttiva;
- (2) elenco dei medicinali oggetto di monitoraggio intenso, di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- (3) moduli standard online per la comunicazione di sospette reazioni avverse da parte dei professionisti del settore sanitario e dei pazienti, basati sui moduli di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 106 bis

1. Quando il titolare dall'autorizzazione all'immissione in commercio intende pubblicare informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato prodotto, è tenuto ad informarne le autorità competenti dello Stato membro, l'agenzia e la Commissione prima di rendere pubblica l'informazione.

Il titolare dell'autorizzazione deve garantire che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di effettuare l'annuncio con urgenza a fini di tutela della salute pubblica, gli Stati membri, l'agenzia e la Commissione si informano reciprocamente al più tardi ventiquattr'ore prima della pubblicazione di informazioni su questioni di farmacovigilanza.

3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'agenzia è responsabile del coordinamento tra le autorità nazionali competenti degli avvisi riguardanti la sicurezza e fornisce calendari per la pubblicazione delle informazioni.

Con il coordinamento dell'agenzia, gli Stati membri agiscono nella misura del possibile per concordare messaggi comuni sulla sicurezza e i calendari della loro

pubblicazione. Su richiesta dell'agenzia, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito agli avvisi di sicurezza.

4. Quando l'agenzia o le autorità nazionali competenti pubblicano le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, esse cancellano tutte le informazioni di natura personale o commercialmente riservata, a meno che la loro pubblicazione non sia necessaria a fini di tutela della salute pubblica.

CAPO 3

Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza

Sezione 1

Registrazione e comunicazione delle reazioni avverse

Articolo 107

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a registrare tutte le sospette reazioni avverse nella Comunità e nei paesi terzi che vengono loro comunicate, sia spontaneamente dai pazienti o dai professionisti del settore sanitario, sia nel contesto di studi di sicurezza successivi all'autorizzazione.

I titolari dell'autorizzazione devono essere tenuti a garantire che tali registrazioni siano accessibili presso un punto unico all'interno della Comunità.

In deroga al primo comma, le sospette reazioni avverse che intervengono nell'ambito di un test clinico vanno registrate e comunicate in applicazione della direttiva 2001/20/CE.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può respingere comunicazioni di sospette reazioni avverse effettuate per via elettronica da pazienti e professionisti del settore sanitario.

3. I titolari delle autorizzazioni devono essere tenuti a trasmettere alla base dati e rete di trattamento dei dati di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004 (denominati qui di seguito "base dati Eudravigilance") per via elettronica informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nella Comunità e nei paesi terzi entro i 15 giorni successivi al ricevimento del relativo rapporto o, in mancanza di questo, successivi al giorno in cui il titolare in questione viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni devono essere tenuti a trasmettere alla base dati Eudravigilance per via elettronica informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nella Comunità entro i 90 giorni successivi al ricevimento

del relativo rapporto oppure, in mancanza di questo, successivi al giorno in cui il titolare in questione viene a conoscenza dell'evento.

Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio dell'agenzia in applicazione dell'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a riferire alla base dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse menzionate nella letteratura medica elencata, bensì a monitorare tutta la restante letteratura medica e segnalare eventuali reazioni avverse.

4. Gli Stati membri hanno accesso ai rapporti sulle reazioni avverse attraverso la base dati Eudravigilance e valutano la qualità dei dati ricevuti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Se del caso essi coinvolgono i pazienti e i professionisti del settore sanitario nel follow up dei rapporti che ricevono e chiedono che tale follow up sia svolto dai titolari delle autorizzazioni. I titolari delle autorizzazioni sono tenuti a riferire in merito ad eventuali informazioni comunicate nell'ambito del follow up alla base dati Eudravigilance.

Articolo 107 bis

1. Gli Stati membri registrano tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel loro territorio e vengono comunicate loro dai professionisti del settore sanitario o dai pazienti.

Gli Stati membri garantiscono che i rapporti riguardanti tali reazioni vengano trasmessi attraverso i portali Web nazionali sulla sicurezza dei medicinali.

2. Entro i 15 giorni successivi al ricevimento dei rapporti di cui al paragrafo 1 gli Stati membri li trasmettono per via elettronica alla base dati Eudravigilance.

I titolari delle autorizzazioni hanno accesso a detti rapporti attraverso la base dati Eudravigilance.

3. Gli Stati membri garantiscono che i rapporti sugli errori terapeutici portati alla loro attenzione nel quadro delle comunicazioni sulle sospette reazioni avverse relative a medicinali vengono trasmessi alla base dati Eudravigilance e a tutte le autorità responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno di tale Stato membro. Essi garantiscono inoltre che le autorità responsabili dei medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetta reazione avversa comunicata alle autorità responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno di tale Stato membro.

Sezione 2

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Articolo 107 ter

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere tenuti a trasmettere all'agenzia i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:
 - a) sintesi dei dati pertinenti rispetto ai rischi e ai benefici del medicinale;
 - b) una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale;
 - c) tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione e riguardanti il volume delle prescrizioni del medicinale.

La valutazione di cui alla lettera b) deve essere basata su tutti i dati disponibili, compresi i dati dei test clinici per indicazioni e gruppi di pazienti non autorizzati.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno trasmessi per via elettronica.

2. L'agenzia deve inoltrare i rapporti di cui al paragrafo 1 al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, al comitato per i medicinali per uso umano e al gruppo di coordinamento.
3. In deroga la paragrafo 1 del presente articolo, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali di cui agli articoli 10, 10 bis o 10 quater, e i titolari di registrazioni semplificate per i medicinali di cui agli articoli 14 o 16 bis, sono tenuti a presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali prodotti solo nei casi seguenti:
 - a) tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel rispetto dell'articolo 21 bis o dell'articolo 22, oppure
 - b) sono state stabilite una data comunitaria di riferimento e la rispettiva frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, in applicazione dell'articolo 107 quater, paragrafi 3 e 4, nel rispetto delle condizioni di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 5.

Articolo 107 quater

1. La frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza va specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Essa va calcolata a partire dalla data dell'autorizzazione.

2. I titolari delle autorizzazioni rilasciate prima del [insert concrete date - date set out in the second subparagraph of Article 3(1)], per i quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono prescritte quale condizioni dell'autorizzazione stessa, presentano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto stabilito dal secondo comma del presente paragrafo, finché nell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono previste un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti oppure queste non sono fissate in applicazione dei paragrafi 3, 4, 5 o 6.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno presentati alle autorità competenti immediatamente se richiesti oppure nel rispetto di quanto segue:

- a) se il prodotto non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio.
- b) se il prodotto è stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i due anni seguenti e poi ogni tre anni.

3. Per i prodotti soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei paragrafi 1 e 2 possono essere modificate per ottenere una frequenza unica per la presentazione dei rapporti riguardanti tutti i suddetti prodotti e una data di riferimento per la Comunità a partire dalla quale venga calcolata detta frequenza.

La frequenza unica di presentazione dei rapporti e la data di riferimento per la Comunità possono essere stabilite, dopo aver consultato il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, da uno degli organismi seguenti:

- a) comitato per i medicinali per uso umano, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la sostanza attiva in questione è stata rilasciata secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui al punto a).

4. Ai fini del paragrafo 3 la data di riferimento per la Comunità per i prodotti contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione sarà una delle seguenti:

- a) la data della prima autorizzazione nella Comunità di un medicinale contenente la sostanza attiva in questione o una sua associazione;
- b) se la data di cui al punto a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva in questione o una sua associazione.

5. Quando vengono fissate le date di riferimento per la Comunità e la frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, oppure in seguito, il comitato per i medicinali per uso umano o il gruppo di coordinamento, se del caso, possono prescrivere la trasmissione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza anche per i medicinali di cui all'articolo 107 ter, paragrafo 3, nel rispetto delle condizioni seguenti:

- a) l'obbligo di presentare i rapporti si applica per un determinato periodo, stabilito dal comitato o dal gruppo di coordinamento, a seconda dei casi; nonché
- b) l'obbligo si basa su uno dei motivi seguenti inerenti alla tutela o alla promozione della salute pubblica:
 - i) esistono prove del fatto che le informazioni sul prodotto riguardanti l'uso sicuro dei medicinali in questione sono obsolete;
 - ii) è stata identificata la necessità di aggiornare le avvertenze nelle informazioni sul prodotto, in base a nuove informazioni.

6. I titolari delle autorizzazioni devono avere la possibilità di trasmettere al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, richieste di fissazione delle date di riferimento per la Comunità o di modifica della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per uno dei motivi seguenti:

- a) motivi connessi alla salute pubblica;
- b) per evitare la ripetizione di valutazioni;
- c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

Tali richieste vanno presentate per iscritto e debitamente motivate.

7. L'agenzia deve pubblicare un elenco delle date di riferimento per la Comunità e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza attraverso il portale Web europeo per la sicurezza dei medicinali.

Ogni modifica delle date e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito all'applicazione dei paragrafi 3, 4, 5 e 6 prende effetto sei mesi dopo la suddetta pubblicazione.

Articolo 107 quinquies

Le autorità nazionali competenti valutano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza al fine di stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se intervengano cambiamenti del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

Articolo 107 sexies

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui ai paragrafi da 3 a 6 dell'articolo 107 quater, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione e per i quali è stata fissata una data di riferimento per la Comunità nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, va effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

La valutazione va effettuata da una delle figure seguenti:

- a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) un relatore nominato dal comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni in questione è stata concessa secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004.

Nella selezione dello Stato membro in applicazione del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento deve accertare se uno Stato membro non stia agendo da Stato membro di riferimento, in applicazione dell'articolo 28, paragrafo 1.

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, elabora un rapporto di valutazione entro 90 giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e lo invia al titolare dell'autorizzazione e al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Entro 30 giorni dal ricevimento del rapporto di valutazione, il titolare dell'autorizzazione può presentare all'agenzia le proprie osservazioni. L'agenzia mette le osservazioni a disposizione degli Stati membri o del relatore, nonché del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

3. Alla prima riunione successiva al termine del periodo di cui al paragrafo 2, in cui il titolare dell'autorizzazione può presentare le proprie osservazioni, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta il rapporto di valutazione con o senza modifiche, tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate nel rispetto di detto paragrafo.

Articolo 107 septies

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le autorità nazionali competenti decidono se sia necessario intervenire in merito alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

All'occorrenza, le autorità competenti mantengono, modificano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 107 octies

1. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a più autorizzazioni, in conformità dell'articolo 107 sexies, paragrafo 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento del rapporto del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione.

2. Se il parere del gruppo di coordinamento viene adottato per consenso, il presidente registra l'accordo e ne informa il titolare dell'autorizzazione. Gli Stati membri mantengono, modificano, sospendono o revocano le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione al fine di conformarsi al parere entro il calendario di attuazione stabilito e ne informano la Commissione ed il gruppo di coordinamento.

Qualora non si riesca ad adottare un parere per consenso, il parere di maggioranza viene trasmesso alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

3. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a più autorizzazioni, in conformità dell'articolo 107 sexies, paragrafo 1, tra le quali figura almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento del rapporto del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione.

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri e riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) se il parere stabilisce che servono interventi normativi, decide di modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva.

Alla decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera b) si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri in conformità dell'articolo 127 bis della presente direttiva.

Articolo 107 nonies

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati nel rispetto della presente direttiva, l'agenzia e le autorità nazionali competenti adottano i seguenti provvedimenti:

- a) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dai sistemi di gestione dei rischi o quali condizioni o prescrizioni secondo gli articoli 21 bis, 22 o 22 bis;
- b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;
- c) monitorare i dati della base Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se intervengano cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Gli Stati membri garantiscono che anche i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio adottano i provvedimenti di cui alle lettere a), b) e c).

2. Il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza effettua l'esame iniziale e stabilisce l'ordine di priorità delle indicazioni di rischi nuovi o modificati e dei cambiamenti del rapporto rischio/beneficio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di dette indicazioni e le eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio vanno svolte in conformità degli articoli da 107 quinquies a 107 octies.

3. L'agenzia e le autorità nazionali competenti si informano reciprocamente ed informano il titolare dell'autorizzazione qualora vengano rilevati rischi nuovi o modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni informino l'agenzia e le autorità nazionali competenti qualora vengano rilevati rischi nuovi o modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Sezione 3 Procedura comunitaria

Articolo 107 decies

1. Uno Stato membro avvia la procedura di cui alla presente sezione informando gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) se intende vietare la fornitura di un medicinale;
- c) se intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- d) se il titolare dell'autorizzazione gli comunica che, per motivi di sicurezza, ha interrotto l'immissione in commercio di un medicinale o ha ritirato un'autorizzazione o intende farlo;
- e) se ritiene che siano necessarie nuove controindicazioni, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni;
- f) se ha svolto un'ispezione di farmacovigilanza e ha constatato gravi insufficienze.

2. Le informazioni di cui al paragrafo 1 possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

Se l'agenzia accerta che la questione riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni o è comune a tutti i prodotti della stessa serie o della stessa classe terapeutica, estende la portata della procedura di conseguenza.

Se la portata della procedura avviata in conformità della presente sezione riguarda una serie di prodotti o una classe terapeutica, i medicinali autorizzati secondo il regolamento (CE) n. 726/2004 appartenenti a tale serie o a tale classe devono anch'essi essere inclusi nella procedura.

3. Quando comunica le informazioni di cui al paragrafo 1, lo Stato membro mette a disposizione dell'agenzia tutte le informazioni scientifiche di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Articolo 107 undecies

1. Dopo l'avvio della procedura di cui alla presente sezione, qualora sia necessario intervenire con urgenza per tutelare la salute pubblica, lo Stato membro in questione può sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio o vietare l'uso di un medicinale. Esso informa l'agenzia, la Commissione e gli altri Stati membri non oltre il giorno feriale successivo.

2. In qualsiasi fase della procedura di cui alla presente sezione, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente provvedimenti provvisori.

3. Se la portata della procedura stabilita in conformità dell'articolo 107 decies, paragrafo 2 riguarda una serie di prodotti o una classe terapeutica comprendenti

medicinali autorizzati secondo il regolamento (CE) n. 726/2004 la Commissione, in qualsiasi fase della procedura avviata in conformità della presente sezione, può adottare provvedimenti provvisori riguardanti direttamente tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 107 duodecies

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 107 decies, paragrafo 1, l'agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura attraverso il portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali.

L'annuncio deve specificare la questione di cui trattasi, i medicinali e, se del caso, le sostanze in questione. Deve inoltre contenere informazioni relative al diritto dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del pubblico di presentarle informazioni pertinenti alla procedura e alle modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione. Ai fini di tale valutazione può effettuare un'audizione pubblica.

Le audizioni pubbliche vengono annunciate sul portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali. L'annuncio comprende informazioni sulle modalità di partecipazione per i titolari delle autorizzazioni e per il pubblico.

L'agenzia fornisce a chiunque lo richieda l'opportunità di partecipare all'audizione personalmente o attraverso Internet.

Se un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio o un'altra persona intendono presentare informazioni pertinenti alla procedura che contengono dati commercialmente riservati possono chiedere di trasmetterli al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza nel corso di un'audizione non pubblica.

3. Entro 60 giorni dalla trasmissione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sulla quale è basata. La raccomandazione può contemplare una o più azioni fra le seguenti:

- (a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello comunitario;
- (b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
- (c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza successivo

all'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;

- (d) gli Stati membri o i titolari delle autorizzazioni devono attuare provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi;
- (e) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, revocata o non rinnovata;
- (f) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere modificata.

Ai fini del primo comma, lettera d), la raccomandazione deve specificare i provvedimenti raccomandati per ridurre al minimo i rischi e le condizioni o restrizioni cui va subordinata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se, nei casi di cui al primo comma, lettera f), si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o sull'etichetta o nel foglietto illustrativo, la raccomandazione deve suggerire la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e l'ubicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sull'etichetta o nel foglietto illustrativo.

Articolo 107 terdecies

1. Qualora la portata della procedura, come stabilito dall'articolo 107 decies, paragrafo 2, non comprenda autorizzazioni rilasciate secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione.

2. Se il parere del gruppo di coordinamento viene adottato per consenso, il presidente registra l'accordo e ne informa il titolare dell'autorizzazione. Gli Stati membri mantengono, modificano, sospendono, revocano o rifiutano di rinnovare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione al fine di conformarsi al parere entro il calendario di attuazione stabilito e ne informano la Commissione ed il gruppo di coordinamento.

Qualora non si riesca ad adottare un parere per consenso, il parere di maggioranza viene trasmesso alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, si applica la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

3. Qualora la portata della procedura, come indicato nell'articolo 107 decies, paragrafo 2, comprenda almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento,

sulla modifica, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione.

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri e riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura; e
- b) quando il parere stabilisce che servono interventi normativi, decide di modificare, sospendere, revocare o rifiutare di rinnovare le autorizzazioni rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione ai sensi del primo comma, lettera a) e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1 della presente direttiva, si applica la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2 della medesima.

Qualora venga adottata una decisione ai sensi del primo comma, lettera b) del presente paragrafo, si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Tuttavia, in deroga all'articolo 10, paragrafo 2 del suddetto regolamento, si applica la procedura di cui all'articolo 87, paragrafo 2 del medesimo. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri in conformità dell'articolo 127 bis della presente direttiva.

Sezione 4 **Pubblicazione delle valutazioni**

Articolo 107quaterdecies

L'agenzia pubblica le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 ter a 107 terdecies sul portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali.

CAPO 4 **Monitoraggio degli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione**

Articolo 107 quindecies

1. Il presente capo si applica agli studi di sicurezza non interventistici e successivi all'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in seguito ad una prescrizione

ai sensi degli articoli 21 bis o 22 bis, che contemplano la raccolta di dati da pazienti o professionisti del settore sanitario.

2. Gli studi non vengono svolti qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso del medicinale.

Articolo 107 sexdecies

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione deve presentare un progetto di protocollo all'autorità nazionale competente, se lo studio si svolge in un solo Stato membro, e al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se lo studio si svolge in più Stati membri.

2. Entro 60 giorni dalla trasmissione del progetto di protocollo l'autorità nazionale competente o il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblicano:

- a) una lettera di obiezione, basata su motivi dettagliati, nei casi seguenti:
 - i) qualora ritenga che lo studio sia un test clinico che rientra nel campo d'applicazione della direttiva 2001/20/CE;
 - ii) oppure qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
 - iii) oppure qualora ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure
- b) una raccomandazione sul progetto di protocollo.

3. Dopo la scadenza del periodo di cui al paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione può iniziare lo studio. Tuttavia, se è stata pubblicata una lettera di obiezione di cui al paragrafo 2, lettera a), lo studio può iniziare solo con l'approvazione scritta dell'autorità nazionale competente o del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Se è stata pubblicata una raccomandazione di cui al paragrafo 2, lettera b), il titolare dell'autorizzazione può tenerne conto prima di avviare lo studio.

Articolo 107 septdecies

1. Dopo l'avvio dello studio le eventuali modifiche di rilievo del protocollo vanno presentate all'autorità nazionale competente o al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

2. Durante lo svolgimento dello studio il titolare dell'autorizzazione effettua un monitoraggio continuo dei dati generati e delle loro conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione.

Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sul rapporto rischio/beneficio del medicinale va comunicata all'autorità nazionale competente nel rispetto dell'articolo 23.

3. I pagamenti corrisposti ai professionisti del settore sanitario per la partecipazione allo studio vanno limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

Articolo 107 octodecies

1. Dopo il completamento dello studio le relazioni finali sul medesimo vanno trasmesse all'autorità nazionale competente o al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro 12 mesi dall'ultima visita ai pazienti, a meno che l'autorità nazionale competente o il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione deve esaminare se i risultati dello studio abbiano un impatto sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se necessario, deve presentare alle autorità nazionali competenti una richiesta di modifica dell'autorizzazione.

3. Il titolare dell'autorizzazione presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'autorità nazionale competente o al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Per gli studi svolti in più Stati membri il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può decidere di pubblicare la sintesi sul sito Web europeo sulla sicurezza dei medicinali, dopo aver cancellato le eventuali informazioni di natura commercialmente riservata.

Articolo 107 novodecies

1. Basandosi sui risultati dello studio e dopo aver consultato il titolare dell'autorizzazione, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi sui quali si fondano. Tali raccomandazioni vengono pubblicate sul portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali.

2. Quando vengono pubblicate raccomandazioni sulla modifica, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione per un medicinale autorizzato dagli Stati membri in virtù della presente direttiva, il gruppo di coordinamento adotta un parere sulla

questione tenendo conto della raccomandazione di cui al paragrafo 1 e inserendo un calendario per l'attuazione di tale parere.

Se il parere del gruppo di coordinamento viene adottato per consenso, il presidente registra l'accordo e ne informa il titolare dell'autorizzazione. Gli Stati membri modificano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione al fine di conformarsi al parere entro il calendario di attuazione stabilito e ne informano la Commissione ed il gruppo di coordinamento.

Qualora non si riesca ad adottare un parere per consenso, il parere di maggioranza viene trasmesso alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

CAPO 5

Orientamenti, modifica e revisione

Articolo 108

Dopo aver consultato l'agenzia, gli Stati membri e le parti interessate, la Commissione adotta e pubblica orientamenti sulle buone prassi di farmacovigilanza per i medicinali autorizzati secondo l'articolo 6, paragrafo 1 negli ambiti seguenti:

- (1) istituzione e gestione del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione nonché contenuto e gestione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza;
- (4) garanzia e controllo di qualità da parte del titolare dell'autorizzazione, delle autorità nazionali competenti e dell'agenzia per quanto riguarda lo svolgimento delle loro attività di farmacovigilanza;
- (5) uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;
- (6) metodologia per il monitoraggio dei dati nella base dati Eudravigilance al fine di stabilire se ci siano rischi nuovi o modificati;
- (7) formato delle comunicazioni per via elettronica riguardanti le reazioni avverse da parte degli Stati membri e dei titolari delle autorizzazioni;
- (8) formato dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza;
- (9) formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione;
- (10) procedure e formati per le comunicazioni nell'ambito della farmacovigilanza.

Gli orientamenti tengono conto delle attività internazionali di armonizzazione svolte nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, vanno riveduti al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici.

Articolo 108 bis

La Commissione adotta le modifiche eventualmente necessarie per adeguare le disposizioni del presente titolo al progresso scientifico e tecnico.

Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 bis.

Articolo 108 ter

La Commissione pubblica una relazione sullo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte degli Stati membri entro il [insert concrete date: three-years after the date of transposition referred to in Article 3(1)] e, in seguito, ogni tre anni.

22. L'articolo 111 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è così modificato:

i) il testo del primo comma è sostituito dal testo seguente:

"Con il coordinamento dell'agenzia, l'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispezioni reiterate e, se necessario, ispezioni senza preavviso - nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione - che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. ”

ii) al quinto comma, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

"d) a ispezionare i locali, le registrazioni, i documenti e il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detti titolari di realizzare le attività di cui al titolo IX."

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

“3. Dopo ogni ispezione di cui al paragrafo 1, l'autorità competente elabora un rapporto in cui riferisce se il fabbricante, l'importatore o il grossista rispettano i principi e gli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione e delle buone pratiche di distribuzione di cui agli articoli 47 e 84, oppure se il titolare dell'autorizzazione rispetta le prescrizioni di cui al titolo IX.

L'autorità competente che ha svolto l'ispezione comunica il contenuto dei rapporti al fabbricante, all'importatore, al titolare dell'autorizzazione o al grossista oggetto dell'ispezione.

Prima di adottare il rapporto l'autorità competente fornisce al fabbricante, all'importatore, al titolare dell'autorizzazione o al grossista l'opportunità di presentare le loro osservazioni."

c) il paragrafo 7 è sostituito dal seguente:

"7. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1, lettere a, b) e c) accerta l'inosservanza da parte del fabbricante dei principi e degli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella base dati comunitaria di cui al paragrafo 6."

d) è aggiunto il seguente paragrafo 8:

"8. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1, lettera d) accerta l'inosservanza da parte del titolare dell'autorizzazione del sistema di farmacovigilanza come descritto nel fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza e nel titolo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare le proprie osservazioni.

In tal caso lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione.

Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione sia oggetto di sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive."

23. L'articolo 116 è sostituito dal seguente:

"Articolo 116

Le autorità competenti sospendono, ritirano, revocano o modificano l'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischio/beneficio non sia positivo, o infine che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

L'autorizzazione viene sospesa, ritirata, revocata o modificata anche qualora si riscontri che le informazioni presenti nella domanda a norma dell'articolo 8 o degli articoli da 10 a 11 sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 23, o quando non sono soddisfatte le condizioni o le prescrizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112."

24. L'articolo 117 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è così modificato:

i) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

"a) il medicinale è nocivo; oppure"

ii) la lettera c) è sostituita dalla seguente:

"c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole; oppure"

b) è aggiunto il seguente paragrafo 3:

"3. L'autorità competente può vietare la fornitura del prodotto a nuovi pazienti."

25. All'articolo 122, paragrafo 2, è aggiunto il seguente comma:

"Gli Stati membri inviano tutti i rapporti d'ispezione all'agenzia in forma elettronica. "

26. All'articolo 123, il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

"4. L'agenzia pubblica ogni anno un elenco dei medicinali proibiti nella Comunità."

27. All'articolo 126bis i paragrafi 2 e 3 sono sostituiti dai seguenti:

"2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che i requisiti della presente direttiva, in particolare quelli previsti nei titoli V, eccetto l'articolo 63, paragrafi 1 e 2, e nei titoli VI, VIII, IX e XI, siano rispettati.

3. Prima di concedere tale autorizzazione, uno Stato membro notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro in cui il medicinale interessato è autorizzato la proposta di rilasciare un'autorizzazione ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il prodotto in questione."

28. L'articolo 127 bis è sostituito dal seguente:

"Articolo 127 bis

Nel caso di un medicinale da autorizzare ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, se il comitato scientifico fa riferimento nel suo parere a condizioni o restrizioni raccomandate, come previsto all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis) o c ter) di tale regolamento, la Commissione può adottare una decisione destinata agli Stati membri, secondo la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della presente direttiva, per l'attuazione delle condizioni o restrizioni previste."

Articolo 2
Disposizioni transitorie

1. Per quanto riguarda la prescrizione relativa all'inclusione di una sintesi delle informazioni essenziali necessarie per utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo di cui all'articolo 11, punto 3 bis e all'articolo 59, paragrafo 1, lettera a bis) della direttiva 2001/83/CE nella versione modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri garantiscono che la prescrizione si applichi alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima della data di cui all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della presente direttiva a partire dal loro rinnovo o dallo scadere di un periodo triennale a decorrere dalla suddetta data, se questo termine cade prima.
2. Per quanto riguarda la prescrizione per il titolare dell'autorizzazione di mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza per uno o più medicinali, di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera b) della direttiva 2001/83/CE nella versione modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri garantiscono che la prescrizione si applichi alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima della data di cui all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della presente direttiva o a partire dalla scadenza di un periodo triennale a decorrere dalla suddetta data (*sic nell'originale*).
3. Gli Stati membri garantiscono che la procedura di cui agli articoli da 107 quindicesima a 107 novodecimesima della direttiva 2001/83/CE, nella versione modificata dalla presente direttiva, si applichi solo agli studi avviati dopo la data di cui all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della presente direttiva.

Articolo 3
Recepimento

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano entro e non oltre [18 months from the entry into force], le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie a conformarsi alla presente direttiva. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni nonché una tavola di concordanza tra queste ultime e la presente direttiva.

Gli Stati membri applicano le norme suddette a decorrere dal [18 months from the entry into force].

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni essenziali di diritto interno adottate nella materia disciplinata dalla presente direttiva.

Articolo 4
Entrata in vigore

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 5
Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il

Per il Parlamento europeo
Il presidente

Per il Consiglio
Il presidente

SCHEDA FINANZIARIA LEGISLATIVA

1. DENOMINAZIONE DELLA PROPOSTA:

Regolamento che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 e direttiva che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza.

2. QUADRO ABM/ABB (GESTIONE PER ATTIVITÀ/SUDDIVISIONE PER ATTIVITÀ)

Indicare la politica dell'UE e le relative attività oggetto dell'iniziativa:

Politica dell'UE: Mercato interno (articolo 95 del trattato CE).

Attività:

- migliorare la tutela della salute pubblica in tutta la Comunità per quanto concerne la sicurezza dei medicinali;
- sostenere la realizzazione del mercato interno nel settore farmaceutico.

3. LINEE DI BILANCIO

3.1. Linee di bilancio (linee operative e corrispondenti linee di assistenza tecnica e amministrativa - ex linee B e A) e loro denominazione:

02.030201 – Agenzia europea per i medicinali — Sovvenzione a norma dei Titoli 1 e 2

02.030202 – Agenzia europea per i medicinali — Sovvenzione a norma del Titolo 3

3.2. Durata dell'azione e dell'incidenza finanziaria:

Si presume che il pacchetto proposto, comprendente un regolamento e una direttiva relativi alla farmacovigilanza, si possa applicare a partire dal 2011 (anno "n") Il calcolo contenuto nell'allegato si riferisce al periodo 2011 – 2016.

3.3. Caratteristiche di bilancio:

Linea di bilancio	Natura della spesa		Nuova	Partecipazione EFTA	Partecipazione di paesi candidati	Rubrica delle prospettive finanziarie
02.030201	Spese non obblig.	Stanz. non dissoc. ¹⁵	NO	SÌ	NO	No 1a0203
02.030202	Spese non obblig.	Stanz. non dissoc.	NO	SÌ	NO	No 1a0203

4. SINTESI DELLE RISORSE

4.1. Risorse finanziarie

4.1.1. Sintesi degli stanziamenti di impegno (SI) e degli stanziamenti di pagamento (SP)

Non applicabile.

Cofinanziamento

Non applicabile.

4.1.2. Compatibilità con la programmazione finanziaria

La proposta è compatibile con la programmazione finanziaria in vigore

4.1.3. Incidenza finanziaria sulle entrate

La proposta non ha incidenze finanziarie sulle entrate (cfr. dettagli del calcolo nell'allegato)

4.2. Risorse umane in equivalente tempo pieno (ETP), compresi funzionari, personale temporaneo ed esterno

Non applicabile.

5. CARATTERISTICHE E OBIETTIVI

5.1. Necessità dell'azione a breve e lungo termine

Uno studio indipendente promosso dalla Commissione, un'ampia consultazione pubblica (nel 2006 e nel 2007) ed un'analisi dettagliata dei servizi della Commissione

¹⁵ Stanziamenti non dissociati (SND).

hanno consentito di identificare insufficienze significative nell'attuale sistema comunitario di farmacovigilanza. I suddetti problemi concorrono a rendere non ottimale la tutela della sicurezza dei cittadini dell'UE; è quindi possibile ridurre l'onere per la sanità pubblica costituito dalle reazioni avverse migliorando la farmacovigilanza all'interno dell'UE.

5.2. Valore aggiunto dell'intervento comunitario, coerenza ed eventuale sinergia con altri strumenti finanziari

Tenendo presente la legislazione comunitaria, il funzionamento del mercato unico e la quota crescente di medicinali autorizzati a livello centrale, l'azione degli Stati membri non basterebbe, da sola, ad armonizzare completamente la normativa sulla farmacovigilanza tra Stati membri e gli obiettivi della presente proposta possono essere pienamente raggiunti solo a livello comunitario.

5.3. Obiettivi e risultati attesi della proposta nel contesto della gestione del bilancio per attività (ABM) e relativi indicatori

L'obiettivo di livello elevato della presente proposta consiste nel migliorare la tutela della salute pubblica nella Comunità promuovendo il mercato unico dei medicinali, rafforzando e razionalizzando la farmacovigilanza all'interno dell'UE. L'obiettivo sarà raggiunto attraverso gli interventi seguenti:

- specificare chiaramente ruoli e responsabilità delle parti principalmente responsabili;
- razionalizzare il processo decisionale dell'UE sulle questioni relative alla sicurezza dei medicinali;
- potenziare la trasparenza e la comunicazione relative alla sicurezza dei medicinali;
- potenziare i sistemi di farmacovigilanza delle imprese;
- garantire il rilevamento proattivo e proporzionato di dati di qualità elevata;
- coinvolgere le parti in causa nella farmacovigilanza.

Gli obiettivi della proposta contribuiscono agli obiettivi strategici del quadro comunitario per l'autorizzazione, la supervisione e la sorveglianza dei medicinali, ovvero:

- garantire un'adeguata tutela della salute pubblica in tutta la Comunità;
- sostenere la realizzazione del mercato interno nel settore farmaceutico.

5.4. Modalità di attuazione (dati indicativi)

- Gestione centralizzata***

indiretta, con delega a:

organismi istituiti dalle Comunità a norma dell'articolo 185 del regolamento finanziario

6. CONTROLLO E VALUTAZIONE

6.1. Sistema di controllo

La Commissione ha istituito meccanismi di collaborazione con gli Stati membri al fine di controllare il recepimento.

Per quanto concerne la valutazione ex-post, sono considerati pertinenti, accettati, credibili, semplici e solidi:

- per la chiarezza dei ruoli e delle responsabilità nonché delle norme rispetto alle quali essi svolgono i loro ruoli, una relazione regolare della Commissione europea, ispezioni di farmacovigilanza ed una verifica da parte dell'EMA;
- per la razionalizzazione del processo decisionale dell'UE, i tempi di istituzione della nuova struttura di comitato dell'EMA ed il numero di rinvii all'EMA;
- per la trasparenza e la comunicazione, accertare l'istituzione da parte degli Stati membri di siti web sulla sicurezza dei medicinali, l'avvio del portale web europeo sulla sicurezza da parte dell'EMA e valutare l'inclusione delle informazioni;
- per controllare i sistemi di farmacovigilanza delle imprese: ispezioni;
- per la raccolta proattiva di dati di qualità elevata, accertare il numero di piani di gestione dei rischi presentati e la concordanza tra gli studi richiesti;
- per la comunicazione di reazioni avverse, accertare il numero e la qualità dei rapporti sulle reazioni avverse e dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza valutati;
- per il coinvolgimento delle parti in causa nella farmacovigilanza, accertare il numero e la proporzione dei rapporti su reazioni avverse ricevuti dai pazienti.

6.2. Valutazione

6.2.1. Valutazione ex-ante

Durante il processo di valutazione dell'impatto i servizi della Commissione hanno ampiamente consultato tutte le parti in causa avvalendosi dell'intera gamma di mezzi di comunicazione. Due consultazioni pubbliche generali su Internet sono state

completate da indagini attraverso questionari e da seminari per specifici gruppi di interessati. Sono stati consultati il comitato farmaceutico della Commissione, i comitati scientifici dell'EMA e i vertici delle agenzie dei medicinali del SEE. Si è tenuto conto delle varie osservazioni dei servizi della Commissione formulate durante le riunioni del gruppo direttivo interservizi.

6.2.2. Provvedimenti presi in seguito alla valutazione intermedia/ex-post (sulla base dell'esperienza acquisita in precedenti casi analoghi)

Lo studio "Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance" (Valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza)¹⁶, era volto specificamente ad analizzare le modalità di cooperazione tra le agenzie dei medicinali degli Stati membri dell'UE e l'Agenzia centrale, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ed altre parti in causa per il monitoraggio delle reazioni avverse dovute a prodotti farmaceutici e per presentare raccomandazioni volte a rendere più solido il sistema.

6.2.3. Modalità e frequenza delle valutazioni future

La proposta prescrive specificamente che i servizi della Commissione europea elaborino ogni tre anni una relazione sulle attività degli Stati membri relative al funzionamento della farmacovigilanza, ispezioni di farmacovigilanza e revisioni da parte dell'EMA.

Il raggiungimento dell'obiettivo specifico di migliorare la tutela della salute pubblica attraverso il rafforzamento e la razionalizzazione della farmacovigilanza nell'UE può essere accertato da uno studio esterno.

I due atti legislativi comunitari oggetto di modifica contengono clausole generali di riesame (relazione della Commissione ogni dieci anni), che si applicano alle nuove disposizioni.

7. MISURE ANTIFRODE

L'agenzia europea per i medicinali dispone di specifici meccanismi e procedure di controllo del bilancio. Il consiglio di amministrazione, che riunisce rappresentanti degli Stati membri, della Commissione e del Parlamento europeo, adotta il bilancio (articolo 66, lettera f) del regolamento (CE) n. 726/2004), nonché le disposizioni finanziarie interne (articolo 66, lettera g)). Ogni anno la Corte dei conti europea esamina l'esecuzione del bilancio (articolo 68, paragrafo 3).

Nella lotta contro la frode, la corruzione ed altre attività illegali si applicano all'EMA, senza limitazioni, le disposizioni del regolamento (CE) n. 1073/1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 maggio 1999, relativo alle indagini svolte

¹⁶

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf

dall'Ufficio europeo per la lotta antifrode (OLAF). Inoltre il 1° giugno 1999 è stata già adottata una decisione riguardo alla cooperazione con l'OLAF (EMEA/D/15007/99).

Infine, il sistema di gestione della qualità applicato dall'agenzia prevede un riesame continuo, al fine di garantire che siano seguite le procedure corrette e che tali procedure e strategie siano pertinenti ed efficaci. Nell'ambito di tale processo ogni anno sono effettuate varie revisioni interne.

ALLEGATO: dettagli del calcolo

Introduzione

La scheda finanziaria legislativa viene proposta partendo dal presupposto che le proposte legislative, se adottate, consentiranno per la prima volta all'agenzia europea dei medicinali (EMA) di prelevare una tassa in contropartita delle attività di farmacovigilanza svolte. La scheda finanziaria legislativa e i calcoli del presente allegato dimostrano che tutti i costi relativi ad attività risultanti dalla proposta legislativa saranno coperti da queste tasse. Su tale base il calcolo del presente allegato consente di concludere che le misure proposte non avranno un'incidenza finanziaria significativa sul bilancio comunitario.

Le attività di farmacovigilanza e di manutenzione hanno rappresentato il 13,5% delle risorse umane dell'agenzia (circa 70 ETP) e il 14,54% dei costi dell'Agenzia (€ 25,2 milioni, compreso il servizio di sostegno). Il costo medio di un funzionario AD dell'EMA di Londra equivalente tempo pieno (ETP), comunicato dalla stessa EMA (stime dei costi per il 2007) ammonta a: stipendio: €112 113 e stipendio + spese generali: € 161 708.

I relatori delle valutazioni comunitarie saranno remunerati tramite l'agenzia. Per i calcoli ci siamo basati sull'ipotesi che il 50% delle tasse riscosse sia trattenuto dall'EMA e il 50% destinato alla remunerazione dei relatori.

Tasse versate all'EMA dall'industria farmaceutica

Stima delle tasse riscosse in relazione alle attività di farmacovigilanza:

	Deferimenti alla farmacovigilanza comunitaria	Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza valutati	Valutazioni comunitarie di studi	Valutazioni comunitarie di gestione dei rischi
Numero (anno)	20	1000	300	100
Tassa stimata	€ 72 800	€ 6 100	€ 6 100	€ 12 100
Totale	20 x € 72 800 = € 1 456 000	1000 x € 6 100 = € 6 100 000	300 x € 6 100 = € 1 830 000	100 x € 12 100 = € 1 210 000

In base alle stime di cui sopra, le entrate annue supplementari per l'EMA provenienti dalle tasse di farmacovigilanza ammontano a € 10 596 000.

Remunerazioni versate dall'EMA ai relatori per le valutazioni comunitarie di farmacovigilanza

L'importo della remunerazione corrisposta ai relatori per le valutazioni scientifiche è stimato pari alla metà della tassa. Le somme versate dall'EMA ai relatori si possono quindi così stimare:

	Deferimenti alla farmacovigilanza comunitaria	Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza valutati	Valutazioni comunitarie di studi	Valutazioni comunitarie di gestione dei rischi
Numero (anno)	20	1000	300	100
Remunerazione del relatore	€ 36 400	€ 3 050	€ 3 050	€ 6 050
Totale	20 x € 36 400 = € 728 000	1000 x € 3 050 = € 3 050 000	300 x € 3 050 = € 915 000	100 x € 6 050 = € 605 000

In base alle stime di cui sopra, i nuovi costi sostenuti dall'EMA per la remunerazione dei relatori ammontano a € 6 230 100..

Spoglio delle pubblicazioni

Secondo le stime dell'EMA (3 analisti di informazione supplementari, se viene esternalizzata la funzione principale) e di una ditta privata operante in questo campo¹⁷, (€ 533 333 l'anno per il monitoraggio di 3000 sostanze, importo raddoppiato per coprire l'incertezza in merito al numero di sostanze e processi dettagliati), i costi supplementari per l'EMA possono essere stimati in circa € 1,56 milioni l'anno.

Nuova struttura del comitato di farmacovigilanza

Si ritiene che le modifiche della struttura del comitato di farmacovigilanza dell'EMA (compresa la sostituzione del gruppo di lavoro attuale) non comporteranno costi aggiuntivi.

Disposizione rivedute relative al deferimento alla farmacovigilanza comunitaria:

Si ritiene che il numero di deferimenti possa situarsi tra 10 e 30 l'anno. Considerando il valore medio di questa forcella e supponendo che i costi di valutazione/coordinamento siano equivalenti ad una variazione di tipo II nella procedura centralizzata, le remunerazioni dei relatori rappresentano per l'EMA un costo pari a $20 \times € 36 400 = € 728 000$, mentre le entrate provenienti dalle tasse ammontano a $20 \times € 72 800 = € 1,46$ milioni.

¹⁷ Wolters Kluwer Health

Disposizioni rivedute relative alla trasparenza e alle comunicazioni

Il costo annuale stimato ammonta a € 646 832 per 4 ETP per la gestione dei documenti e del sito Web (compreso il trattamento delle questioni di riservatezza e un "communication manager" per le comunicazioni urgenti sulla sicurezza).

I costi informatici straordinari sono stimati in € 1 000 000 (cfr. la sezione seguente sull'impatto sul bilancio telematica).

Controllo comunitario degli studi non interventistici sulla sicurezza successivi all'autorizzazione

Il numero di protocolli che la struttura di comitato UE dovrà esaminare può essere stimato in 300, con un costo di €485 124, che comprende 3 ETP per il coordinamento EMEA e lo screening iniziale. Secondo le stime, queste procedure produrrebbero € 1 830 000 di tasse dall'industria, metà delle quali riversate ai relatori, lasciando all'EMEA € 915 000.

Controllo comunitario dei sistemi di gestione dei rischi

Il numero di valutazioni comunitarie aggiuntive dei sistemi di gestione dei rischi è stimato in circa 100 l'anno. Supponendo i costi di valutazione/coordinamento equivalenti ad un rinnovo nella procedura centralizzata, il costo per l'EMEA delle remunerazioni versate ai relatori è pari a $100 \times € 6 050 = € 605 000$, mentre le entrate provenienti dalle tasse ammontano a $100 \times € 12 100 = € 1,2$ milioni.

Miglioramenti della base dati di farmacovigilanza della Comunità

I costi complessivi straordinari di sviluppo per le risorse umane, l'hardware e il software sono stimati in € 2 871 000 (cfr. la sezione seguente sull'impatto sul bilancio telematica).

Raccolta e gestione dei dati di farmacovigilanza

Le risorse umane aggiuntive pari a 10 ETP per la raccolta e la gestione dei dati di farmacovigilanza di Eudravigilance (trattamento delle reazioni avverse) comportano un costo aggiuntivo stimato in € 1,62 milioni.

Condivisione dei compiti di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Secondo le stime di cui sopra, queste procedure permetterebbero di riscuotere € 6 100 000 di tasse dall'industria; la metà di questa somma sarebbe destinata alla remunerazione dei relatori, all'EMEA resterebbero quindi € 3 050 000.

Bilancio telematica

La programmazione attuale dell'EMEA per i costi di sviluppo della telematica (quale figura nel Master Plan dell'EMEA per la telematica) è la seguente:

Anno	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale per il periodo
Costi della base dati di farmacovigilanza	1,3	1,4	1,0	1,5	1,7	1,0	8,0

(in milioni di euro, a un decimale)							
Bilancio annuo totale TI (in milioni di euro, a un decimale)	12,6	11,9	13,1	13,1	12,8	10,4	74,1

In base alle informazioni fornite dall'EMEA, le disposizioni della proposta relative alla trasparenza e alla comunicazione comporteranno costi informatici straordinari pari a € 1 000 000 e i miglioramenti della base dati di farmacovigilanza della Comunità costi informatici straordinari pari a € 2,87 milioni.

È quindi ragionevole chiedere all'EMEA di riprogrammare l'importo straordinario di € 2,87 milioni richiesti per la base dati di farmacovigilanza della Comunità dal suo attuale bilancio telematica (con o senza il sussidio di eventuali eccedenze per il 2008) e di fornire funzionalità migliorate della base dati prima nel 2011, data prevista di entrata in vigore. I costi straordinari per la trasparenza e la comunicazione (€ 1 000 000) saranno finanziati dalle tasse (€ 500 000 nel 2012 e nel 2013).

Impatto complessivo sul bilancio dell'EMEA

Secondo le stime l'aumento dei costi straordinari per l'EMEA sarà pari a € 3,9 milioni (creazione del portale Web europeo sulla sicurezza dei medicinali e miglioramento delle funzionalità di Eudravigilance) e quello dei costi correnti di € 10,1 milioni l'anno, compresa la remunerazione dei relatori, 23 ETP necessari oltre al personale attuale dell'agenzia addetto alla farmacovigilanza (aumento del 38%) e poco più di € 1 000 000 l'anno per i costi diversi da quelli del personale per lo spoglio delle pubblicazioni.

Opzioni esaminate (se del caso rivedute)	EMEA	ETP	EMEA	EMEA	Remunerazione dei relatori	Gettito delle tasse
	Costi straordinari		Retribuzioni annue	Ogni anno	Ogni anno	Ogni anno
Comitato + deferimenti					728 000	1 456 000
Trasparenza e comunicazione relative alla sicurezza dei medicinali	1 000 000	4	646 832			
Codifica e controllo degli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione		3	485 124		915 000	1 830 000
Sviluppo di Eudravigilance	2 871 000*					
Trattamento dei dati di farmacovigilanza		10	1 617 080			
Spoglio delle pubblicazioni		3	485 124	1 066 667		
Condivisione dei compiti di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza		3	485 124		3 050 000	6 100 000
Valutazione dei sistemi di gestione dei rischi					605 000	1 210 000
Totale	3 871 000	23	3 719 284	1 066 667	5 298 000	10 596 000

**Dal bilancio attuale telematica (con o senza sussidio da eventuali eccedenze per il 2008).*

L'incidenza complessiva sul bilancio dell'EMEA per anno è così stimata:

Costi EMEA	Anno 2011	Anno 2012	Anno 2013	Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016
Costi straordinari		500 000	500 000			
ETP	5	23	23	23	23	23
Retribuzioni annue	808 540	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284	3 719 284
Altri costi annui		1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667	1 066 667
Relatori		5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000	5 298 000
Totale costi	808 540	10 583 951	10 583 951	10 083 951	10 083 951	10 083 951
<i>Gettito delle tasse</i>	0	10 596 000				
Saldo	-808 540	12 049	12 049	512 049	512 049	512 049

In base alle ipotesi utilizzate per stimare i volumi di lavoro e il gettito dalle tasse, le entrate nette che figurano a partire dal 2012 possono considerarsi tali da garantire che la funzione principale di farmacovigilanza nell'ambito della sanità pubblica sia mantenuta presso l'EMEA, benché le entrate siano variabili e taluni costi (come gli stipendi) fissi. Le cifre non sono state indicizzate, perché si tratta di valori medi.