COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

2023/0132 (COD)

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} - {SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

RELAZIONE

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA

• Motivi e obiettivi della proposta

La legislazione farmaceutica dell'UE ha consentito l'autorizzazione di medicinali sicuri, efficaci e di qualità elevata. Tuttavia l'accesso dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE e la sicurezza dell'approvvigionamento costituiscono motivo di crescente preoccupazione, rispecchiata dalle recenti conclusioni del Consiglio[1] e risoluzioni del Parlamento europeo[2]. Si registra inoltre un crescente problema di carenza di medicinali in numerosi paesi dell'UE/del SEE. Tra le conseguenze di tali carenze figurano la minore qualità delle cure ricevute dai pazienti e l'aumento dell'onere per i sistemi sanitari e gli operatori sanitari, che devono individuare e fornire trattamenti alternativi. Sebbene la legislazione farmaceutica crei incentivi normativi per l'innovazione e strumenti normativi a sostegno di un'autorizzazione tempestiva di terapie innovative e promettenti, tali medicinali non sempre raggiungono il paziente; inoltre si registrano livelli di accesso diversi per i pazienti nell'UE.

Inoltre l'innovazione non è sempre incentrata su esigenze mediche insoddisfatte e vi sono fallimenti del mercato, in particolare nello sviluppo di antimicrobici prioritari che possono contribuire ad affrontare la resistenza antimicrobica. Gli sviluppi scientifici e tecnologici e la digitalizzazione non sono pienamente sfruttati e nel contempo occorre prestare attenzione all'impatto ambientale dei medicinali. Inoltre il sistema di autorizzazione potrebbe essere semplificato al fine di tenere il passo con la concorrenza normativa a livello globale. La strategia farmaceutica per l'Europa[3] costituisce una risposta olistica alle sfide attuali della politica farmaceutica, con azioni legislative e non legislative che interagiscono tra loro per conseguire l'obiettivo generale di garantire l'approvvigionamento dell'UE di medicinali sicuri e a prezzi accessibili e di sostenere gli sforzi di innovazione dell'industria farmaceutica dell'UE[4]. La revisione della legislazione farmaceutica è fondamentale ai fini del conseguimento di tali obiettivi. Tuttavia l'innovazione, l'accesso e l'accessibilità economica sono influenzati anche da fattori che esulano dall'ambito di applicazione di tale legislazione, quali le attività globali di ricerca e innovazione o le decisioni nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso. Di conseguenza non tutti i problemi possono essere affrontati con la sola riforma della legislazione. Ciò nonostante la legislazione farmaceutica dell'UE può costituire un fattore abilitante e di collegamento per l'innovazione, l'accesso, l'accessibilità economica e la protezione dell'ambiente.

---

1 Conclusioni del Consiglio sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici dell'Unione europea e degli Stati membri (GU C 269 del 23.7.2016, pag. 31). Conclusioni del Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente (2021/C 269 I/02) (GU C 269I del 7.7.2021, pag. 3).

2 Risoluzione del Parlamento europeo, del 2 marzo 2017, sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali (2016/2057 (INI)), risoluzione del Parlamento europeo, del 17 settembre 2020, sulla penuria di medicinali — come affrontare un problema emergente (2020/2071(INI)).

3 Comunicazione della Commissione, *Strategia farmaceutica per l'Europa* (COM(2020) 761 final), https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_it.

4 Lettera di incarico della presidente della Commissione europea a Stella Kyriakides, commissaria per la Salute e la sicurezza alimentare, mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf (europa.eu) (solo in EN).

La proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE si basa sul livello elevato di tutela della sanità pubblica e di armonizzazione già conseguito per l'autorizzazione dei medicinali. L'obiettivo generale della riforma è garantire che i pazienti in tutta l'UE possano accedere tempestivamente e in modo equo ai medicinali. Un altro obiettivo della proposta è migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e affrontare le carenze attraverso misure specifiche, tra cui obblighi più severi per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di notificare le carenze potenziali o effettive e i ritiri dal commercio, le cessazioni e le sospensioni del commercio prima della prevista interruzione della fornitura continua di un medicinale al mercato. Al fine di sostenere la competitività globale e il potere innovativo del settore, occorre trovare il giusto equilibrio tra gli incentivi all'innovazione, con una maggiore attenzione alle esigenze mediche insoddisfatte, nonché misure in materia di accesso e accessibilità economica.

È necessario semplificare il quadro, adattarlo ai cambiamenti scientifici e tecnologici e fare in modo che contribuisca a ridurre l'impatto ambientale dei medicinali. La riforma proposta è esaustiva ma mirata e si concentra su disposizioni pertinenti per il conseguimento dei suoi obiettivi specifici; contempla pertanto tutte le disposizioni fatta eccezione per quelle relative alla pubblicità, ai medicinali falsificati, ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale.

Di conseguenza gli obiettivi della proposta sono i seguenti:

obiettivi generali:

– garantire un livello elevato di sanità pubblica assicurando la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per i pazienti dell'UE;

– armonizzare il mercato interno della sorveglianza e del controllo dei medicinali nonché i diritti e i doveri delle autorità competenti degli Stati membri;

obiettivi specifici:

– garantire che tutti i pazienti in tutta l'UE dispongano di un accesso tempestivo ed equo a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili;

– migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e garantire che i medicinali siano sempre disponibili per i pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nell'UE;

– offrire un contesto attraente, favorevole all'innovazione e alla competitività per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa;

– migliorare la sostenibilità dei medicinali dal punto di vista ambientale.

Tutti gli obiettivi generali e specifici di cui sopra sono pertinenti anche per i settori relativi ai medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico.

- **Coerenza con le disposizioni vigenti nel settore normativo interessato**

La legislazione farmaceutica dell'UE attualmente in vigore comprende tanto una legislazione generale quanto una specifica. La direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[5] e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo

[5] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

e del Consiglio[6] (congiuntamente la "legislazione farmaceutica generale") stabiliscono disposizioni relative alle prescrizioni per l'autorizzazione e dopo l'autorizzazione per i medicinali, ai regimi di sostegno prima dell'autorizzazione, agli incentivi normativi in termini di protezione dei dati e del mercato, fabbricazione e fornitura e all'Agenzia europea per i medicinali ("EMA" o "Agenzia"). La legislazione farmaceutica generale è integrata da una legislazione specifica in materia di medicinali per le malattie rare (regolamento (CE) n. 141/2000, "regolamento sui medicinali orfani"[7]), medicinali per uso pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006, "regolamento pediatrico"[8]) e medicinali per terapie avanzate (regolamento (CE) n. 1394/2007, "regolamento sui medicinali per terapie avanzate"[9]).La proposta di revisione della legislazione farmaceutica consisterà in due proposte legislative:

– una nuova direttiva, che abroga e sostituisce le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE[10] del Parlamento europeo e del Consiglio e integra parti pertinenti del regolamento pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006);

– un nuovo regolamento, che abroga e sostituisce il regolamento (CE) n. 726/2004, abroga e sostituisce il regolamento orfano (regolamento (CE) n. 141/2000) e abroga e integra parti pertinenti del regolamento pediatrico (regolamento (CE) n. 1901/2006).

La fusione del regolamento sui medicinali orfani e del regolamento pediatrico con la legislazione applicabile a tutti i medicinali consentirà una semplificazione e una maggiore coerenza.

I medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico continueranno ad essere soggetti alle medesime disposizioni di qualsiasi altro medicinale per quanto riguarda la loro qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio per quanto concerne le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, come pure le prescrizioni in materia di farmacovigilanza e di qualità. Tuttavia a questi tipi di medicinali continueranno ad applicarsi anche prescrizioni specifiche al fine di sostenerne lo sviluppo. Ciò è dovuto al fatto che le forze di mercato da sole si sono dimostrate insufficienti a stimolare una ricerca e uno sviluppo adeguati di medicinali per uso pediatrico e per pazienti affetti da una malattia rara. Tali prescrizioni, attualmente stabilite in atti legislativi distinti, dovrebbero essere integrate nel regolamento e nella presente direttiva menzionata al fine di garantire la chiarezza e la coerenza di tutte le misure applicabili a tali prodotti.

---

6 Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

7 Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1).

8 Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

9 Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121).

10 Direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (GU L 109 del 30.4.2009, pag. 10).

- **Coerenza con le altre normative dell'Unione**

La legislazione farmaceutica dell'UE di cui sopra presenta stretti legami con diversi altri atti legislativi dell'UE correlati. Il "regolamento sulla sperimentazione clinica" (regolamento (UE) n. 536/2014)[11] consente un'approvazione più efficiente delle sperimentazioni cliniche nell'UE. Il regolamento (UE) 2022/123[12] rafforza il ruolo dell'Agenzia europea per i medicinali al fine di facilitare una risposta coordinata a livello UE alle crisi sanitarie. La legislazione sulle tariffe spettanti all'EMA[13] contribuisce a fornire finanziamenti adeguati per le attività di tale Agenzia, compresa la corrispondente remunerazione da corrispondere alle autorità nazionali competenti per il loro contributo al completamento dei compiti dell'EMA.

Vi sono inoltre collegamenti con i quadri normativi dell'UE per altri prodotti sanitari. La legislazione dell'UE in materia di sangue, tessuti e cellule[14] è pertinente, in quanto alcune sostanze di origine umana sono materiali di partenza per i medicinali. Anche il quadro normativo dell'UE per i dispositivi medici[15] è pertinente, in quanto esistono prodotti che combinano medicinali e dispositivi medici.

Inoltre gli obiettivi della proposta di riforma della legislazione farmaceutica sono coerenti con quelli di una serie di agende e iniziative politiche dell'UE di più ampio respiro.

In termini di promozione dell'innovazione, Orizzonte Europa[16], un programma di finanziamento fondamentale per la ricerca e l'innovazione dell'UE, e il piano di lotta contro il cancro[17] sostengono tanto la ricerca quanto lo sviluppo di medicinali nuovi. Inoltre l'innovazione nel settore farmaceutico è promossa dai quadri in materia di proprietà intellettuale, relativi ai brevetti a norma delle leggi nazionali in materia di

---

11 Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1).

12 Regolamento (UE) 2022/123 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 gennaio 2022, relativo a un ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici (GU L 20 del 31.1.2022, pag. 1).

13 Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, concernente i diritti spettanti all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1) e regolamento (UE) n. 658/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 maggio 2014, sulle tariffe pagabili all'Agenzia europea per i medicinali per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano.

14 Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE, e direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani (GU L 033 dell'8.2.2003, pag. 30).

15 Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1) e regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 176).

16 Regolamento (UE) 2021/695 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 aprile 2021, che istituisce il programma quadro di ricerca e innovazione Orizzonte Europa e ne stabilisce le norme di partecipazione e diffusione, e che abroga i regolamenti (UE) n. 1290/2013 e (UE) n. 1291/2013 (GU L 170 del 12.5.2021, pag. 1).

17 Comunicazione della Commissione, *Piano europeo di lotta contro il cancro* (COM/2021/44 final).

brevetti, della convenzione sul brevetto europeo e dell'accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (accordo TRIPS), nonché relativi ai certificati protettivi complementari ai sensi del regolamento dell'UE relativo a tali certificati[18]. Il piano d'azione sulla proprietà intellettuale[19] nel contesto della strategia industriale comprende la modernizzazione del sistema dei certificati protettivi complementari. I certificati protettivi complementari estendono determinati diritti relativi ai brevetti al fine di proteggere l'innovazione e fornire una compensazione per la lunga durata delle sperimentazioni cliniche e delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio. Per quanto concerne la risposta alle esigenze mediche insoddisfatte nel settore della resistenza antimicrobica, la riforma proposta della legislazione farmaceutica contribuirà agli obiettivi del piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica[20].

Per quanto riguarda l'accesso ai medicinali, oltre alla legislazione farmaceutica, un ruolo è svolto anche dai quadri in materia di proprietà intellettuale, dal regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (regolamento (UE) 2021/2282, il "regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie")[21] e dalla direttiva sulla trasparenza (direttiva 89/105/CEE)[22]. Oltre ad estendere taluni diritti relativi ai brevetti al fine di proteggere l'innovazione, i certificati protettivi complementari incidono sull'effetto dei periodi di protezione normativa previsti dalla legislazione farmaceutica e quindi sull'ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari e, in ultima analisi, sull'accesso dei pazienti ai medicinali e sull'accessibilità economica di questi ultimi. A norma del regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie, gli organismi nazionali competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie effettueranno valutazioni cliniche congiunte che confronteranno i nuovi medicinali con quelli esistenti. Tali valutazioni cliniche congiunte aiuteranno gli Stati membri a prendere decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso più tempestive e basate su dati concreti. Infine la direttiva sulla trasparenza disciplina gli aspetti procedurali delle decisioni degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, ma non incide sul livello dei prezzi.

Al fine di migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento di medicinali, la proposta di riforma della legislazione farmaceutica mira ad affrontare le carenze sistemiche e le sfide della catena di approvvigionamento. La riforma proposta integra pertanto e sviluppa ulteriormente i ruoli degli Stati membri e delle autorità competenti degli Stati membri, come stabilito nell'estensione del mandato dell'EMA (regolamento (UE) 2022/123), e mira a garantire l'accesso ai medicinali critici e la loro fornitura continua durante le crisi sanitarie. Integra inoltre la missione dell'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) di garantire la disponibilità di contromisure mediche in preparazione alle crisi sanitarie e durante

---

18 Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 1).

19 Comunicazione della Commissione, *Sfruttare al meglio il potenziale innovativo dell'UE. Piano d'azione sulla proprietà intellettuale per sostenere la ripresa e la resilienza dell'UE* (COM(2020) 760 final).

20 Comunicazione della Commissione, *Piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica*, https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339.

21 Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE (GU L 458 del 22.12.2021, pag. 1).

22 Direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GU L 40 dell'11.2.1989, pag. 8).

queste ultime. La proposta di riforma della legislazione farmaceutica è pertanto coerente con il pacchetto di iniziative legislative relative alla sicurezza sanitaria nel contesto dell'Unione europea della salute[23].

Per affrontare le sfide ambientali, la proposta di riforma della legislazione farmaceutica sosterrà le iniziative nel contesto del Green Deal europeo[24]. In tale contesto figurano il piano d'azione dell'UE "Verso l'inquinamento zero per l'aria, l'acqua e il suolo" e la revisione: i) della direttiva sul trattamento delle acque reflue urbane[25], ii) della direttiva sulle emissioni industriali[26] e iii) dell'elenco degli inquinanti delle acque di superficie e sotterranee ai sensi della direttiva quadro sulle acque[27]. La proposta è inoltre ben allineata con l'approccio strategico in materia di prodotti farmaceutici nell'ambiente[28].

Infine, per quanto riguarda l'uso dei dati sanitari, lo spazio europeo di dati sanitari[29] fornirà un quadro comune in tutti gli Stati membri per l'accesso a dati sanitari del mondo reale di qualità elevata. Ciò promuoverà i progressi nella ricerca e nello sviluppo di medicinali e fornirà strumenti nuovi per la farmacovigilanza e le valutazioni cliniche comparative. Facilitando l'accesso ai dati sanitari e il loro utilizzo, le due iniziative congiuntamente sosterranno la competitività e la capacità di innovazione dell'industria farmaceutica dell'UE.

2. BASE GIURIDICA, SUSSIDIARIETÀ E PROPORZIONALITÀ

• Base giuridica

La base giuridica della presente proposta è costituita dall'articolo 114, paragrafo 1, e dall'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE). Ciò è coerente con la base giuridica della legislazione farmaceutica dell'UE attualmente in vigore. L'articolo 114, paragrafo 1, ha per oggetto l'instaurazione e il funzionamento del mercato interno, mentre l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), riguarda la definizione di parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali.

---

23 Unione europea della salute - Proteggere la salute degli europei e rispondere collettivamente alle crisi sanitarie transfrontaliere, https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union_it.

24 Comunicazione della Commissione, *"Il Green Deal europeo"* (COM(2019) 640 final).

25 Direttiva 91/271/CEE del Consiglio, del 21 maggio 1991, concernente il trattamento delle acque reflue urbane (GU L 135 del 30.5.1991, pag. 40).

26 Direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 novembre 2010, relativa alle emissioni industriali (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento) (GU L 334 del 17.12.2010, pag. 17).

27 Direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque (GU L 327 del 22.12.2000, pag. 1) e direttiva 2013/39/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 agosto 2013, che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque (GU L 226 del 24.8.2013, pag. 1).

28 Approccio strategico riguardo all'impatto ambientale dei farmaci, https://environment.ec.europa.eu/topics/water/surface-water_it.

29 Comunicazione della Commissione, *Uno spazio europeo dei dati sanitari: sfruttare il potenziale dei dati sanitari per le persone, i pazienti e l'innovazione* (COM(2022) 196 final).

- **Sussidiarietà (per la competenza non esclusiva)**

  Parametri comuni di qualità, sicurezza ed efficacia per l'autorizzazione di medicinali costituiscono una questione transfrontaliera di sanità pubblica che interessa tutti gli Stati membri e può quindi essere regolamentata in maniera efficace soltanto a livello di UE. L'azione dell'UE si fonda altresì sul mercato unico per conseguire un impatto maggiore per quanto concerne l'accesso a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili e per quanto riguarda la sicurezza dell'approvvigionamento in tutta l'UE. Misure non coordinate da parte degli Stati membri possono comportare distorsioni della concorrenza e ostacoli agli scambi intra-UE di medicinali rilevanti per l'intera UE e probabilmente aumenterebbero altresì gli oneri amministrativi per le aziende farmaceutiche, che spesso operano in più di uno Stato membro.

  Un approccio armonizzato a livello UE offre inoltre maggiori possibilità di incentivi a sostegno dell'innovazione e di azioni concertate per lo sviluppo di medicinali in settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte. Inoltre, secondo le previsioni, la semplificazione e la razionalizzazione dei processi nel contesto della proposta di riforma dovrebbero ridurre gli oneri amministrativi per le imprese e le autorità e migliorare pertanto l'efficienza e l'attrattiva del sistema UE. La riforma inciderà inoltre positivamente sul funzionamento competitivo del mercato attraverso incentivi mirati e altre misure che facilitano il rapido ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari, contribuendo all'accesso dei pazienti ai medicinali e all'accessibilità economica di questi ultimi. Tuttavia la proposta di riforma della legislazione farmaceutica rispetta la competenza esclusiva degli Stati membri nell'erogazione di servizi sanitari, comprese le politiche e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso.

- **Proporzionalità**

  La presente iniziativa si limita a quanto è necessario per conseguire gli obiettivi della riforma. Procede in tal senso favorendo un'azione nazionale, che non sarebbe altrimenti sufficiente per conseguire tali obiettivi in modo soddisfacente.

  Il principio di proporzionalità è stato rispecchiato nel confronto delle diverse opzioni esaminate nella valutazione d'impatto. Ad esempio i compromessi sono intrinseci tra l'obiettivo dell'innovazione (promuovere lo sviluppo di medicinali nuovi) e l'obiettivo dell'accessibilità economica (spesso conseguito tramite la concorrenza a livello di farmaci generici/biosimilari). La riforma mantiene gli incentivi come un elemento fondamentale per l'innovazione, ma tali incentivi sono adattati per incoraggiare e ricompensare meglio lo sviluppo di prodotti in settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte e per affrontare meglio l'accesso tempestivo dei pazienti ai medicinali in tutti gli Stati membri.

- **Scelta dell'atto giuridico**

  La direttiva proposta introduce un gran numero di modifiche alla direttiva 2001/83/CE e integra parte delle attuali disposizioni e modifiche del regolamento (CE) n. 1901/2006. Una nuova direttiva che abroga la direttiva 2001/83/CE (anziché una direttiva di modifica) è pertanto considerata lo strumento giuridico appropriato. Una direttiva rimane lo strumento giuridico migliore per evitare la frammentazione della legislazione nazionale sui medicinali per uso umano, dato che la legislazione si basa su un sistema di autorizzazioni all'immissione in commercio a livello nazionale e di UE. Le autorizzazioni nazionali sono concesse e gestite sulla base delle leggi nazionali che attuano il diritto dell'UE. Dalla valutazione della legislazione

farmaceutica generale non è emerso che la scelta dello strumento giuridico abbia causato problemi specifici o ridotto il livello di armonizzazione. Inoltre da un parere della piattaforma REFIT[30] del 2019 è emerso che gli Stati membri non erano favorevoli a trasformare la direttiva 2001/83/CE in un regolamento.

3. RISULTATI DELLE VALUTAZIONI EX POST, DELLE CONSULTAZIONI DEI PORTATORI DI INTERESSI E DELLE VALUTAZIONI D'IMPATTO

- **Valutazioni ex post / Vaglio di adeguatezza della legislazione vigente**

Per la riforma della legislazione farmaceutica generale sono state svolte attività di consultazione dei portatori di interessi nel contesto delle valutazioni e delle valutazioni d'impatto in parallelo della legislazione farmaceutica generale e dei regolamenti pediatrico e sui medicinali orfani[31].

Per i medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico nel 2020 è stata effettuata e pubblicata una valutazione congiunta del funzionamento dei due atti legislativi[32].

Per quanto riguarda la legislazione farmaceutica generale, dalla valutazione della legislazione è emerso che questa continua ad essere pertinente per il duplice obiettivo generale di tutelare la sanità pubblica e armonizzare il mercato interno dei medicinali nell'UE. La legislazione ha conseguito gli obiettivi della revisione del 2004, anche se non nella stessa misura per tutti gli obiettivi. L'obiettivo di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali è stato conseguito in misura maggiore, mentre l'accesso dei pazienti ai medicinali in tutti gli Stati membri è stato conseguito soltanto in misura limitata. Per quanto concerne la garanzia del funzionamento competitivo del mercato interno e dell'attrattiva in un contesto globale, la legislazione ha prodotto risultati in misura moderata. Dalla valutazione è emerso che i risultati conseguiti o le carenze registrate nel contesto della revisione del 2004 rispetto ai suoi obiettivi dipendono da numerosi fattori esterni che esulano dall'ambito di applicazione della legislazione. In tale contesto figurano le attività di ricerca e sviluppo e l'ubicazione internazionale dei poli di attività di ricerca e sviluppo, le decisioni nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, le decisioni delle imprese e le dimensioni del mercato. Il settore farmaceutico e lo sviluppo di medicinali hanno natura globale; la ricerca e le sperimentazioni cliniche condotte in un continente sosterranno lo sviluppo e l'autorizzazione in altri continenti; anche le catene di approvvigionamento e la produzione di medicinali hanno natura globale. Esiste una cooperazione internazionale destinata ad armonizzare le prescrizioni a sostegno dell'autorizzazione, ad esempio la conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano[33].

Grazie alla valutazione è stato possibile individuare le principali carenze che la legislazione farmaceutica non ha affrontato in modo adeguato, pur riconoscendo che

---

30 Gli sforzi dell'UE per semplificare la legislazione – Indagine annuale sugli oneri 2019 (solo in EN), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

31 Documento di lavoro dei servizi della Commissione, Valutazione d'impatto, allegato 5: valutazione.

32 Valutazione della legislazione in materia di medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_it.

33 ICH – *harmonisation for better health*, https://www.ich.org/.

esse dipendono anche da fattori che esulano dal suo ambito di applicazione. Tali carenze principali sono le seguenti:

– le esigenze mediche dei pazienti non sono sufficientemente soddisfatte;

– l'accessibilità economica dei medicinali rappresenta una sfida per i sistemi sanitari;

– esistono disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE;

– la carenza di medicinali costituisce un problema sempre più grave nell'UE;

– il ciclo di vita dei medicinali può avere impatti negativi sull'ambiente;

– il sistema normativo non tiene sufficientemente conto dell'innovazione e, in alcuni casi, crea inutili oneri amministrativi.

Per quanto riguarda i medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico, dalla valutazione è emerso che, nel complesso, i due atti legislativi specifici hanno conseguito risultati positivi consentendo lo sviluppo di un maggior numero di medicinali per questi due gruppi di popolazione. Tuttavia grazie alla valutazione è stato altresì possibile individuare importanti carenze, che sono analoghe a quelle individuate per la legislazione farmaceutica generale:

– le esigenze mediche dei pazienti affetti da malattie rare e dei pazienti pediatrici non sono sufficientemente soddisfatte;

– l'accessibilità economica dei medicinali rappresenta una sfida crescente per i sistemi sanitari;

– esistono disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE;

– il sistema normativo non tiene sufficientemente conto dell'innovazione e, in alcuni casi, crea inutili oneri amministrativi.

- **Consultazioni dei portatori di interessi**

Per la riforma della legislazione farmaceutica generale sono state svolte attività di consultazione dei portatori di interessi nel contesto della valutazione e della valutazione d'impatto in parallelo[34]. Per tale esercizio è stata elaborata un'unica strategia di consultazione, comprendente attività di consultazione retrospettive e prospettiche. L'obiettivo era raccogliere contributi e punti di vista da tutti i gruppi di portatori di interessi in merito tanto alla valutazione della legislazione quanto alla valutazione d'impatto delle diverse opzioni strategiche possibili per la riforma.

Nel contesto della strategia di consultazione sono stati individuati i gruppi fondamentali seguenti di portatori di interessi: il pubblico generale; le organizzazioni che rappresentano i pazienti, i consumatori e la società civile attive nel settore della sanità pubblica e delle questioni sociali (organizzazioni della società civile); gli operatori sanitari e i prestatori di assistenza sanitaria; i ricercatori, i membri del mondo accademico e delle società scientifiche (accademici); le organizzazioni ambientaliste; l'industria farmaceutica e i suoi rappresentanti.

Nel contesto del lavoro politico interno a sostegno della revisione, la Commissione ha collaborato con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e le autorità competenti

[34] Documento di lavoro dei servizi della Commissione, Valutazione d'impatto, allegato 2: consultazione dei portatori di interessi (relazione riepilogativa).

degli Stati membri che si occupano di regolamentazione dei medicinali. Entrambi questi soggetti svolgono un ruolo cruciale nell'attuazione della legislazione farmaceutica.

Le informazioni sono state raccolte tramite consultazioni svoltesi tra il 30 marzo 2021 e il 25 aprile 2022. Nello specifico, si tratta di:

– riscontro sulla tabella di marcia di valutazione combinata della Commissione/valutazione d'impatto iniziale (dal 30 marzo al 27 aprile 2021);

– consultazione pubblica online della Commissione (dal 28 settembre al 21 dicembre 2021);

– indagini mirate presso i portatori di interessi svolte presso autorità pubbliche, l'industria farmaceutica, comprese le piccole e medie imprese (PMI), il mondo accademico, rappresentanti della società civile e prestatori di assistenza sanitaria (indagine) (dal 16 novembre 2021 al 14 gennaio 2022);

– colloqui (dal 2 dicembre 2021 al 31 gennaio 2022);

– un seminario di convalida sulle risultanze della valutazione (seminario 1) tenutosi il 19 gennaio 2022;

– un seminario di convalida sulle risultanze della valutazione d'impatto (seminario 2) tenutosi il 25 aprile 2022.

È stato registrato un ampio consenso tra i portatori di interessi in merito al fatto che il sistema farmaceutico attualmente in essere garantisce un livello elevato di sicurezza dei pazienti, su cui la revisione può basarsi per affrontare sfide nuove e migliorare l'offerta di medicinali sicuri e a prezzi accessibili, l'accesso dei pazienti e l'innovazione, in particolare nei settori nei quali le esigenze mediche dei pazienti non sono soddisfatte. Il pubblico, i pazienti e le organizzazioni della società civile hanno espresso l'auspicio di un accesso equo a terapie innovative in tutta l'UE, anche per le esigenze mediche insoddisfatte, nonché di un approvvigionamento continuo dei loro medicinali. Le autorità pubbliche e le organizzazioni di pazienti hanno optato per una durata variabile per i principali incentivi attualmente in vigore, come si evince dall'opzione prescelta. L'industria farmaceutica ha espresso parere sfavorevole nei confronti di qualsiasi introduzione di incentivi variabili o della riduzione della durata di quelli esistenti e si è detta invece favorevole all'introduzione di incentivi supplementari o nuovi. L'industria ha sottolineato altresì la necessità di stabilità nel contesto del quadro giuridico attuale e di prevedibilità degli incentivi. Gli elementi relativi all'ambiente, al sostegno normativo a favore di soggetti non commerciali e al riposizionamento dei medicinali inclusi nell'opzione prescelta sono stati sostenuti dai principali portatori di interessi quali i prestatori di assistenza sanitaria, il mondo accademico e le organizzazioni ambientaliste.

Per quanto riguarda la revisione della legislazione in materia di medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare, sono state svolte attività specifiche di consultazione nel contesto della procedura di valutazione d'impatto: una consultazione pubblica si è svolta dal 7 maggio al 30 luglio 2021. Inoltre, dal 21 giugno al 30 luglio 2021, sono state condotte indagini mirate, tra cui un'indagine sui costi tanto per le aziende farmaceutiche quanto per le autorità pubbliche (le risposte tardive sono state accettate fino alla fine di settembre del 2021, in ragione della pausa estiva). Alla fine di giugno del 2021 è stato condotto un programma di colloqui con tutti i pertinenti gruppi di portatori di interessi (autorità pubbliche, industria farmaceutica, comprese le PMI, mondo accademico, rappresentanti della società civile e prestatori di

assistenza sanitaria), mentre i gruppi di discussione si sono riuniti il 23 febbraio 2022 per discutere di alcune delle questioni principali della riforma.

È stato registrato un ampio consenso tra i portatori di interessi in merito al fatto che i due atti legislativi hanno avuto un effetto positivo sullo sviluppo di medicinali per uso pediatrico e sul trattamento di malattie rare. Tuttavia, per quanto riguarda il regolamento pediatrico, l'intera struttura attuale del piano di indagine pediatrica e della condizione che consente di derogare all'obbligo di redigere tale piano è stata considerata un possibile ostacolo allo sviluppo di taluni prodotti innovativi. Tutti i portatori di interessi hanno sottolineato che, tanto per i medicinali per le malattie rare quanto per quelli per uso pediatrico, i medicinali che rispondono alle esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti dovrebbero ricevere maggiore sostegno. Le autorità pubbliche hanno sostenuto una durata variabile per l'esclusiva di mercato dei medicinali per le malattie rare quale strumento per orientare meglio lo sviluppo nei settori nei quali non sono disponibili trattamenti. L'industria farmaceutica ha espresso parere sfavorevole nei confronti di qualsiasi introduzione di incentivi variabili o della riduzione della durata di quelli esistenti e si è detta invece favorevole all'introduzione di incentivi supplementari o nuovi. Per quanto riguarda la revisione della legislazione farmaceutica generale, l'industria ha sottolineato altresì la necessità di stabilità nel contesto del quadro giuridico attuale e di prevedibilità degli incentivi.

- **Assunzione e uso di perizie**

Oltre all'ampia consultazione dei portatori di interessi descritta nelle sezioni precedenti, sono stati svolti gli studi esterni seguenti a sostegno della valutazione e della valutazione d'impatto in parallelo della legislazione farmaceutica generale nonché della valutazione condotta in concomitanza e della valutazione d'impatto della legislazione sui medicinali orfani e pediatrici:

– *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Evaluation Report*, Technopolis Group (2022);

– *Study supporting the Evaluation and Impact Assessment of the general pharmaceutical legislation. Impact Assessment Report*, Technopolis Group (2022);

– *Future-proofing pharmaceutical legislation - Study on medicine shortages*, Technopolis Group (2021);

– *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation*, Technopolis Group ed Ecorys (2019);

– *Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe*, Copenhagen Economics (2018);

– *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives*, Technopolis Group ed Ecorys (2016).

- **Valutazioni d'impatto**

Legislazione farmaceutica generale

La valutazione d'impatto per la revisione della legislazione farmaceutica generale[35] ha analizzato tre opzioni strategiche (A, B e C).

– L'opzione A si fonda sullo statu quo e consegue gli obiettivi principalmente attraverso nuovi incentivi;

– l'opzione B consegue gli obiettivi attraverso un aumento degli obblighi e della vigilanza;

– l'opzione C adotta un approccio "quid pro quo" nel senso che i comportamenti positivi vengono ricompensati e gli obblighi sono utilizzati soltanto in assenza di alternative.

L'opzione A mantiene il sistema attuale di protezione normativa per i medicinali innovativi e aggiunge ulteriori periodi di protezione subordinata a condizioni. Gli antimicrobici prioritari beneficiano di un voucher trasferibile di esclusiva. Le prescrizioni attualmente in vigore in materia di sicurezza dell'approvvigionamento sono mantenute (notifica del ritiro con almeno due mesi di anticipo). Le prescrizioni vigenti in materia di valutazione del rischio ambientale continuano ad applicarsi con obblighi aggiuntivi di informazione.

L'opzione B prevede una durata variabile dei periodi di protezione normativa dei dati (suddivisi in periodi standard e periodi soggetti a condizioni). Le imprese devono disporre di un antimicrobico nel loro portafoglio oppure effettuare pagamenti a favore di un fondo per finanziare lo sviluppo di antimicrobici nuovi. Le imprese sono tenute a immettere sul mercato medicinali con un'autorizzazione a livello UE nella maggior parte degli Stati membri (compresi i mercati di piccole dimensioni) e a fornire informazioni sui finanziamenti pubblici ricevuti. Le prescrizioni attuali in materia di sicurezza dell'approvvigionamento sono mantenute e le imprese sono tenute a offrire la loro autorizzazione all'immissione in commercio per il trasferimento a un'altra impresa prima del ritiro. La valutazione del rischio ambientale comporta responsabilità supplementari per le imprese.

L'opzione C prevede una durata variabile della protezione normativa dei dati (suddivisi in periodi standard e periodi soggetti a condizioni), trovando un equilibrio tra l'offerta di incentivi interessanti per l'innovazione e il sostegno all'accesso tempestivo dei pazienti ai medicinali in tutta l'UE. Gli antimicrobici prioritari possono beneficiare di un voucher trasferibile di esclusiva soggetto a criteri di ammissibilità rigorosi e a condizioni rigorose per l'uso del voucher, mentre misure concernenti un uso prudente contribuiscono ulteriormente ad affrontare la resistenza antimicrobica. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a garantire la trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici delle sperimentazioni cliniche. La comunicazione di carenze è armonizzata e soltanto le carenze critiche sono portate all'attenzione delle autorità a livello di UE. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a notificare anticipatamente eventuali carenze e a offrire la loro autorizzazione all'immissione in commercio per il trasferimento a un'altra impresa prima del ritiro. Sono rafforzate le prescrizioni relative alla valutazione del rischio ambientale e alle condizioni d'uso.

Tutte le opzioni sono integrate da una serie di elementi comuni destinati a semplificare e razionalizzare le procedure normative e a rendere la legislazione adeguata alle esigenze future al fine di accogliere tecnologie nuove.

[35] Documento di lavoro dei servizi della Commissione, Valutazione d'impatto.

L'opzione prescelta si basa sull'opzione C e comprende anche gli elementi comuni di cui sopra. L'opzione prescelta è stata considerata la migliore scelta politica, tenendo conto degli obiettivi specifici della revisione e dell'impatto economico, sociale e ambientale delle misure proposte.

L'opzione prescelta e la sua introduzione di incentivi variabili costituiscono un modo efficace sotto il profilo dei costi per conseguire gli obiettivi di un migliore accesso, rispondendo alle esigenze mediche insoddisfatte e alla necessità di accessibilità economica per i sistemi sanitari. Si prevede un aumento del 15 % dell'accesso, il che corrisponde a 67 milioni di persone residenti nell'UE che possono potenzialmente beneficiare di un medicinale nuovo e un maggior numero di medicinali che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte allo stesso costo sostenuto attualmente dai pagatori pubblici. Inoltre si prevedono risparmi per le imprese e le autorità di regolamentazione attraverso misure trasversali che consentirebbero di migliorare il coordinamento, la semplificazione e l'accelerazione dei processi normativi.

Si stima che le misure volte a incentivare lo sviluppo di antimicrobici prioritari comportino costi per i pagatori pubblici e l'industria dei medicinali generici, ma potrebbero essere efficaci contro la resistenza antimicrobica se applicate in condizioni rigorose e con misure severe per un uso prudente. Tali costi devono essere considerati anche nel contesto della minaccia di batteri resistenti e dei costi attuali sostenuti a causa della resistenza antimicrobica, compresi i decessi, i costi sanitari e le perdite di produttività.

Le imprese produttrici di medicinali originatori avrebbero costi e benefici aggiuntivi derivanti dagli incentivi e dalla condizionalità per l'immissione sul mercato e, nel complesso, registrerebbero un aumento delle loro vendite. Un certo aumento dei costi sarà associato alla comunicazione delle carenze. Le autorità di regolamentazione sosterranno costi per svolgere compiti aggiuntivi nei settori della gestione delle carenze e del rafforzamento della valutazione del rischio ambientale e del sostegno scientifico e normativo prima dell'autorizzazione.

Legislazione in materia di medicinali orfani e per uso pediatrico

Anche la valutazione d'impatto sulla revisione della legislazione in materia di *medicinali orfani* e *per uso pediatrico* ha analizzato tre opzioni strategiche (A, B e C) per ciascun atto legislativo. Le diverse opzioni strategiche variano per quanto riguarda gli incentivi o i premi cui avrebbero diritto i medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico. La revisione comprenderà inoltre una serie di elementi comuni presenti in tutte le opzioni.

Per i medicinali per le *malattie rare*, l'opzione A mantiene i 10 anni di esclusiva di mercato e aggiunge, come ulteriore incentivo, un voucher trasferibile di protezione normativa per i prodotti che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta dei pazienti. Tale voucher consente una proroga di un anno della durata della protezione normativa oppure può essere venduto a un'altra impresa e utilizzato per un prodotto presente nel portafoglio di quest'ultima impresa.

L'opzione B abolisce l'attuale esclusiva di mercato di 10 anni per tutti i medicinali orfani.

L'opzione C prevede una durata variabile di esclusiva di mercato di 10, nove e cinque anni, sulla base del tipo di medicinale orfano (rispettivamente per un'elevata esigenza medica insoddisfatta, sostanze attive nuove e applicazioni di impiego ben noto). Può essere concessa una proroga "bonus" dell'esclusiva di mercato di un anno, basata

sull'accessibilità per i pazienti in tutti gli Stati membri interessati, ma soltanto per i prodotti che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta e per le sostanze attive nuove.

Tutte le opzioni sono integrate da una serie di elementi comuni destinati a semplificare e razionalizzare le procedure normative e a rendere la legislazione adeguata alle esigenze future.

L'opzione C è stata considerata la migliore scelta politica, tenendo conto degli obiettivi specifici e degli impatti economici e sociali delle misure proposte. Secondo le previsioni questa opzione dovrebbe fornire un esito positivo equilibrato che contribuisca al conseguimento dei quattro obiettivi della revisione. Mirerà a riorientare gli investimenti e a stimolare l'innovazione, in particolare nel contesto dei prodotti che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta, senza compromettere lo sviluppo di altri medicinali per le malattie rare. Le misure previste da questa opzione dovrebbero inoltre migliorare la competitività dell'industria farmaceutica dell'UE, comprese le PMI, e produrre i migliori risultati in termini di accesso dei pazienti (grazie: i) alla possibilità che i medicinali generici e biosimilari entrino sul mercato prima di quanto avviene attualmente; e ii) all'assoggettamento proposto a condizioni di accesso per estendere l'esclusiva di mercato). Inoltre criteri più flessibili per definire meglio un'affezione orfana renderanno la legislazione più "adatta" ad accogliere tecnologie nuove e ridurranno gli oneri amministrativi.

Il saldo totale dei costi e dei benefici annuali calcolati per ciascun gruppo di portatori di interessi per questa opzione prescelta rispetto allo scenario di base sono i seguenti: 662 milioni di EUR di risparmi sui costi per i pagatori pubblici derivanti da un ingresso sul mercato accelerato di farmaci generici e un guadagno di 88 milioni di EUR di profitti per il settore dei medicinali generici. Il pubblico beneficerà di uno o due medicinali supplementari per elevate esigenze mediche insoddisfatte e, complessivamente, di un accesso più ampio e più rapido ai medicinali da parte dei pazienti. Si stima che i medicinali originatori registreranno una perdita lorda di profitti pari a 640 milioni di EUR derivante da un ingresso anticipato di medicinali generici sul mercato, ma si prevedono risparmi per le imprese attraverso le misure trasversali contemplate dalla legislazione farmaceutica generale che consentirebbero un coordinamento migliore, una semplificazione e un'accelerazione dei processi normativi.

Per i medicinali *per uso pediatrico*, nell'opzione A la proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare è mantenuta come premio per tutti i medicinali che completano un piano di indagine pediatrica (PIP). Viene inoltre aggiunto un premio supplementare a favore dei prodotti che rispondono alle esigenze mediche insoddisfatte di pazienti pediatrici. Tale premio consisterà in 12 mesi supplementari di proroga del certificato protettivo complementare o di un voucher di protezione normativa (della durata di un anno), che potrebbe essere trasferito a un altro prodotto (eventualmente di un'altra impresa) dietro pagamento, consentendo al prodotto ricevente di beneficiare di una protezione normativa dei dati prorogata (un anno supplementare). Nel contesto dell'opzione B, il premio per il completamento di un piano di indagine pediatrica viene abolito. Gli sviluppatori di ogni nuovo medicinale continuerebbero ad essere tenuti a concordare con l'EMA un piano di indagine pediatrica e a condurlo, ma i costi aggiuntivi sostenuti non sarebbero oggetto di alcun premio. Nell'opzione C, come avviene attualmente, la proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare rimane il premio principale per il completamento di un piano di indagine pediatrica. Tutte le opzioni sono integrate da

una serie di elementi comuni destinati a semplificare e razionalizzare le procedure normative e a rendere la legislazione adeguata alle esigenze future.

L'opzione C è stata considerata la migliore scelta politica, tenendo conto degli obiettivi specifici delle misure proposte e degli impatti economici e sociali. L'opzione C dovrebbe tradursi in un aumento del numero di medicinali, in particolare nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte di pazienti pediatrici, che dovrebbero raggiungere tali pazienti in tempi più rapidi rispetto a quanto avviene attualmente. Garantirebbe inoltre un'equa remunerazione del capitale investito per gli sviluppatori di medicinali che rispettano l'obbligo giuridico di studiare medicinali per uso pediatrico, nonché una riduzione dei costi amministrativi connessi alle procedure che derivano da tale obbligo.

Le nuove misure di semplificazione e i nuovi obblighi (ad esempio quelli connessi al meccanismo d'azione del medicinale) dovrebbero ridurre di due-tre anni i tempi di accesso alle versioni dei medicinali per uso pediatrico e portare ogni anno a tre ulteriori medicinali per uso pediatrico nuovi rispetto allo scenario di base, una circostanza questa che a sua volta si traduce in premi supplementari per gli sviluppatori. Questi nuovi medicinali per uso pediatrico comporteranno, su base annua, costi per il pubblico stimati a 151 milioni di EUR, mentre le imprese produttrici di medicinali originatori guadagnerebbero 103 milioni di EUR di profitti lordi a titolo di compensazione dei loro sforzi. Grazie alla semplificazione del sistema di premi legato allo studio di medicinali per uso pediatrico, le imprese produttrici di medicinali generici potranno prevedere più facilmente quando saranno in grado di entrare nel mercato.

- **Efficienza normativa e semplificazione**

Le revisioni proposte mirano a semplificare il quadro normativo e a migliorarne l'efficacia e l'efficienza, riducendo in tal modo i costi amministrativi a carico delle imprese e delle autorità competenti. La maggior parte delle misure previste agirà sulle procedure principali per l'autorizzazione e la gestione del ciclo di vita dei medicinali.

I costi amministrativi diminuiranno per le autorità competenti, le imprese e altri soggetti pertinenti, in ragione di due motivi generali. Innanzitutto le procedure saranno semplificate e accelerate, ad esempio in relazione al rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla presentazione di variazioni o al trasferimento della competenza per le qualifiche di medicinale orfano dalla Commissione all'EMA. In secondo luogo, vi sarà un maggiore coordinamento della rete europea di regolamentazione dei medicinali, ad esempio in termini di lavoro dei diversi comitati dell'EMA e di interazioni con i relativi quadri normativi. Secondo le previsioni, ulteriori contributi alla riduzione dei costi per le imprese e le amministrazioni dovrebbero provenire da adeguamenti attuati per tener conto di concetti nuovi quali le sperimentazioni cliniche adattive, il meccanismo d'azione di un medicinale, l'uso di evidenze dal mondo reale e i nuovi usi dei dati sanitari nel contesto del quadro normativo.

Una maggiore digitalizzazione faciliterà l'integrazione dei sistemi e delle piattaforme di regolamentazione in tutta l'UE e il sostegno al riutilizzo dei dati e dovrebbe ridurre i costi per le amministrazioni nel corso del tempo (anche se potrebbe comportare costi iniziali una tantum). Ad esempio le presentazioni di informazioni in formato elettronico da parte dell'industria all'Agenzia europea per i medicinali e alle autorità competenti degli Stati membri consentiranno risparmi sui costi per l'industria. Inoltre

l'uso previsto delle informazioni sul prodotto in formato elettronico (a differenza dei foglietti illustrativi in formato cartaceo) dovrebbe comportare altresì una riduzione dei costi amministrativi.

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

Nel complesso, le misure previste per la semplificazione e la riduzione degli oneri dovrebbero ridurre i costi per le imprese, sostenendo l'approccio "one in one out". In particolare si prevede che le procedure proposte di razionalizzazione e il sostegno rafforzato genereranno risparmi sui costi per l'industria farmaceutica dell'UE.

- **Diritti fondamentali**

La proposta contribuisce al conseguimento di un livello elevato di protezione della salute umana ed è pertanto coerente con l'articolo 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea.

4. INCIDENZA SUL BILANCIO

L'impatto finanziario è illustrato nella scheda finanziaria che accompagna la proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006.

5. ALTRI ELEMENTI

- **Piani attuativi e modalità di monitoraggio, valutazione e informazione**

Lo sviluppo di medicinali nuovi può essere un processo lungo che può richiedere fino a 10-15 anni. Gli incentivi e i premi incidono pertanto numerosi anni dopo la data dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Anche i benefici per i pazienti devono essere misurati su un periodo di almeno cinque-dieci anni dopo l'autorizzazione di un medicinale. La Commissione intende monitorare i parametri pertinenti che consentono di valutare i progressi delle misure proposte al fine di permettere il conseguimento dei loro obiettivi. La maggior parte degli indicatori è già raccolta a livello di EMA. Inoltre il comitato farmaceutico[36] costituirà un forum per discutere le questioni relative al recepimento e al monitoraggio dei progressi compiuti. La Commissione riferirà periodicamente in merito a tale monitoraggio. Una valutazione significativa dei risultati della legislazione riveduta può essere prevista soltanto dopo almeno 15 anni dalla scadenza del termine per il suo recepimento.

[36] Decisione del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa alla creazione di un comitato farmaceutico (75/320/CEE).

- **Documenti esplicativi (per le direttive)**

  In seguito alla sentenza della Corte di giustizia dell'Unione europea nella causa *Commissione/Belgio* (C-543/17), gli Stati membri devono corredare le loro notifiche di misure nazionali di recepimento con informazioni sufficientemente chiare e precise, indicando quali disposizioni del diritto nazionale recepiscono quali disposizioni di una direttiva. Tale attività deve essere svolta per ciascun obbligo, non soltanto a livello di "articolo". Qualora gli Stati membri rispettassero tale obbligo, non vi sarebbe la necessità, in linea di principio, di inviare documenti esplicativi sul recepimento alla Commissione.

- **Illustrazione dettagliata delle singole disposizioni della proposta**

  La proposta di revisione della legislazione farmaceutica consiste in una proposta relativa a una nuova direttiva e in una proposta relativa a un nuovo regolamento (cfr. la precedente sezione "Coerenza con le disposizioni vigenti nel settore normativo interessato"), che riguarderà anche i medicinali orfani e quelli per uso pediatrico. Le disposizioni relative ai medicinali orfani sono state integrate nella proposta di regolamento. Sebbene le prescrizioni procedurali applicabili a tali medicinali per uso pediatrico siano principalmente integrate nel nuovo regolamento, il quadro generale per l'autorizzazione e il riconoscimento di premi per tali medicinali sono stati inclusi nella nuova direttiva. I principali settori di revisione nel contesto della proposta di nuovo regolamento sono trattati nella relazione che accompagna la proposta di regolamento.

  L'allegato II della direttiva contiene il testo esistente dell'allegato I. L'allegato II sarà aggiornato mediante atto delegato. L'atto delegato sarà adottato e applicato prima della scadenza del termine per il recepimento della direttiva.

  La direttiva proposta comprende i seguenti settori principali di revisione:

  Promozione dell'innovazione e dell'accesso a medicinali a prezzi accessibili creando un ecosistema farmaceutico equilibrato

  Al fine di consentire l'innovazione e promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'UE, in particolare delle piccole e medie imprese, le disposizioni di cui alla proposta di direttiva operano in sinergia con quelle di cui alla proposta di regolamento. A tale riguardo, viene proposto un sistema equilibrato di incentivi. Il sistema premia l'innovazione, in particolare nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte, e l'innovazione raggiunge i pazienti e migliora l'accesso in tutta l'UE. Per rendere il sistema normativo più efficiente e favorevole all'innovazione, si propongono misure destinate a semplificare e razionalizzare le procedure e a creare un quadro agile e adeguato alle esigenze future (cfr. anche le misure di cui alla sezione "Riduzione degli oneri normativi e messa a disposizione di un quadro normativo flessibile a sostegno dell'innovazione e della competitività" e alla proposta di regolamento).

  Introduzione di incentivi variabili legati alla protezione normativa dei dati e premiazione dell'innovazione nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte

  L'attuale termine usuale di protezione normativa dei dati sarà ridotto da otto anni a sei anni. Tale termine rimane tuttavia competitivo rispetto a quanto offerto da altre regioni. Inoltre i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio beneficeranno di ulteriori periodi di protezione dei dati (oltre i sei anni usuali) se immettono i medicinali in tutti gli Stati membri coperti dall'autorizzazione

all'immissione in commercio (due ulteriori anni), se rispondono a esigenze mediche insoddisfatte (sei ulteriori mesi), se conducono sperimentazioni cliniche comparative (sei ulteriori mesi) o per un'indicazione terapeutica aggiuntiva (un ulteriore anno).

La proroga della protezione dei dati per l'immissione sul mercato sarà concessa se il medicinale è fornito conformemente alle esigenze degli Stati membri interessati entro due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio (o entro tre anni nel caso di piccole e medie imprese, soggetti senza scopo di lucro o imprese aventi un'esperienza limitata nel sistema UE). Gli Stati membri hanno la possibilità di derogare alla condizione dell'immissione nel loro territorio ai fini della proroga. Ciò dovrebbe verificarsi, in particolare, nelle situazioni in cui l'immissione in un determinato Stato membro sia materialmente impossibile o perché vi sono particolari motivi per cui uno Stato membro desidera che l'immissione avvenga in un momento successivo. Una siffatta deroga non significa che uno Stato membro non sia del tutto interessato al medicinale.

La proroga della protezione dei dati per rispondere alle esigenze mediche insoddisfatte sarà concessa se il medicinale riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante con una morbilità o mortalità che rimane elevata e l'uso del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità delle malattie. I vari elementi di questa definizione basata su criteri di un'esigenza medica insoddisfatta (ad esempio "morbilità o mortalità che rimane elevata") saranno ulteriormente specificati negli atti di esecuzione, tenendo conto del contributo scientifico dell'EMA, al fine di garantire che il concetto di esigenza medica insoddisfatta rispecchi gli sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali sulle malattie scarsamente servite.

Il periodo di protezione normativa dei dati è seguito da un periodo di protezione del mercato (due anni), che rimane invariato ai sensi della proposta di direttiva rispetto alle norme vigenti.

Con i periodi di protezione condizionale aggiuntiva, il periodo di protezione normativa (protezione dei dati e del mercato) può raggiungere i 12 anni per i medicinali innovativi (se dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale viene aggiunta una nuova indicazione terapeutica).

Inoltre per un medicinale che risponde a un'esigenza medica insoddisfatta, un'impresa beneficerà di un regime rafforzato di sostegno scientifico e normativo ("PRIME") e di meccanismi di valutazione accelerata. Il regime di sostegno PRIME promuoverà l'innovazione in ambiti caratterizzati da esigenze mediche insoddisfatte, consentirà alle aziende farmaceutiche di accelerare il processo di sviluppo e favorirà un più rapido accesso dei pazienti ai medicinali. I vari elementi di questa definizione basata su criteri di un'esigenza medica insoddisfatta (ad esempio "morbilità o mortalità che rimane elevata") saranno ulteriormente specificati negli atti di esecuzione, tenendo conto del contributo scientifico dell'EMA, al fine di garantire che il concetto di esigenza medica insoddisfatta rispecchi gli sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali sulle malattie scarsamente servite.

Maggiore concorrenza derivante da un precoce ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari

L'"esenzione Bolar" (ai sensi della quale possono essere effettuati studi per la successiva approvazione normativa di medicinali generici e biosimilari durante la protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di

riferimento) sarà ampliata in termini di ambito di applicazione e ne sarà garantita l'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri. Saranno inoltre semplificate le procedure di autorizzazione dei medicinali generici e biosimilari: come norma generale, i piani di gestione del rischio non saranno più richiesti per i medicinali generici e biosimilari, considerando che il medicinale di riferimento dispone già di un tale piano. Anche l'intercambiabilità dei medicinali biosimilari con i loro medicinali di riferimento è meglio riconosciuta sulla base dell'esperienza scientifica accumulata rispetto a tali medicinali. Inoltre la legge fornisce un incentivo per il riposizionamento di medicinali a valore aggiunto non protetti da brevetto. Ciò sostiene l'innovazione, che si traduce in una nuova indicazione terapeutica che offre un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Considerate nel loro complesso, queste misure agevoleranno un più rapido ingresso sul mercato di medicinali generici e biosimilari, aumentando così la concorrenza e contribuendo agli obiettivi di promuovere l'accessibilità economica dei medicinali e l'accesso dei pazienti.

Maggiore trasparenza sul contributo di finanziamenti pubblici ai costi di ricerca e sviluppo

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio saranno tenuti a pubblicare una relazione che elenchi tutti i sostegni finanziari diretti ricevuti da qualsiasi autorità pubblica od organismo finanziato con fondi pubblici a sostegno delle attività di ricerca e sviluppo del medicinale, indipendentemente dall'esito positivo di tali attività. Il pubblico potrà accedere agevolmente a tali informazioni su una pagina web specifica attivata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e nella banca dati dei medicinali per uso umano autorizzati nell'UE. Una maggiore trasparenza in merito ai finanziamenti pubblici per lo sviluppo dei medicinali dovrebbe contribuire a mantenere o migliorare l'accesso a medicinali a prezzi accessibili.

Riduzione dell'impatto ambientale dei medicinali

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

Riduzione degli oneri normativi e messa a disposizione di un quadro normativo flessibile a sostegno dell'innovazione e della competitività

La riduzione degli oneri normativi sarà garantita da misure volte a semplificare le procedure normative e a migliorare la digitalizzazione. Tra queste figurano disposizioni sulla presentazione delle domande per via elettronica e sulle informazioni sul prodotto in formato elettronico (ePI) in relazione a medicinali autorizzati; per quanto concerne queste ultime, gli Stati membri possono optare per le stesse in base alla loro particolare preparazione a sostituire il foglietto illustrativo cartaceo. Le misure volte a ridurre gli oneri normativi comprendono anche l'abolizione del rinnovo e della clausola di decadenza. La riduzione degli oneri amministrativi attraverso misure di semplificazione e digitalizzazione andrà a beneficio in particolare delle piccole e medie imprese e dei soggetti senza scopo di lucro coinvolti nello sviluppo di medicinali. Le varie misure volte a ridurre l'onere normativo rafforzeranno la competitività del settore farmaceutico.

Quadri adattati con prescrizioni normative specifiche adattate alle caratteristiche o ai metodi inerenti a determinati medicinali, soprattutto nuovi, garantiranno un contesto normativo agile e adeguato alle esigenze future, mantenendo nel contempo gli elevati parametri di qualità, sicurezza ed efficacia esistenti. Tali quadri adattati potrebbero basarsi sui risultati degli spazi di sperimentazione normativa istituiti nel contesto della proposta di regolamento.

La direttiva proposta prevede norme per i prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico e specifica l'interazione con il quadro giuridico relativo ai dispositivi medici. Tali disposizioni migliorano la certezza del diritto al fine di favorire l'aumento dell'innovazione in questo settore. Inoltre l'interazione con la legislazione sulle sostanze di origine umana (quale definita nel "regolamento sulle sostanze di origine umana") è ulteriormente chiarita con una nuova definizione di "medicinale derivato da sostanze di origine umana" e la possibilità per l'EMA di formulare una raccomandazione scientifica sullo status normativo di un medicinale, nel contesto del meccanismo di classificazione proposto nel regolamento, in consultazione con l'organismo di regolamentazione pertinente per le sostanze di origine umana. La proposta di direttiva introduce inoltre misure volte a migliorare l'applicazione delle esenzioni ospedaliere per i medicinali per terapie avanzate.

Disposizioni specifiche per le nuove tecnologie di piattaforma[37] agevoleranno lo sviluppo e l'autorizzazione di tali tipi di innovazione a vantaggio dei pazienti.

Misure specifiche relative alla qualità e alla fabbricazione

L'avvento di approcci terapeutici nuovi, che presentano caratteristiche quali periodi di validità brevissimi e che possono essere altamente personalizzati, consente la fabbricazione e l'uso decentrati di medicinali specifici per paziente. Tali paradigmi di fabbricazione decentrata o personalizzata richiedono un cambiamento rispetto ai quadri normativi esistenti, concepiti per soddisfare le aspettative normative per la fabbricazione centralizzata su larga scala. Il nuovo quadro giuridico comprende un approccio flessibile e basato sul rischio che consentirà la fabbricazione o la sperimentazione di un'ampia gamma di medicinali nelle immediate vicinanze del paziente.

[37] Quando un determinato processo/metodo è utilizzato per la fabbricazione di trattamenti individualizzati specifici, ossia se si effettuano adeguamenti del medicinale sulla base delle caratteristiche del paziente o dell'agente patogeno che causa la condizione da trattare.

2023/0132 (COD)

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114, paragrafo 1, e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo,

visto il parere del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria,

considerando quanto segue:

(1) La legislazione farmaceutica generale dell'Unione è stata istituita nel 1965 con il duplice obiettivo di tutelare la sanità pubblica e armonizzare il mercato interno dei medicinali. Da allora tale legislazione si è notevolmente sviluppata, ma tutte le revisioni si sono fondate su detti obiettivi generali. Tale legislazione disciplina il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali per uso umano definendo le condizioni e le procedure per l'immissione e la permanenza sul mercato. Un principio fondamentale consiste nel fatto che un'autorizzazione all'immissione in commercio è concessa soltanto ai medicinali aventi un rapporto rischi/benefici positivo dopo una valutazione della loro qualità, sicurezza ed efficacia.

(2) La revisione esaustiva più recente ha avuto luogo tra il 2001 e il 2004, mentre successivamente sono state adottate revisioni mirate in materia di monitoraggio dopo l'autorizzazione (farmacovigilanza) e medicinali falsificati. A quasi 20 anni dall'ultima revisione esaustiva, il settore farmaceutico è cambiato ed è diventato più globalizzato, in termini sia di sviluppo che di fabbricazione. Inoltre la scienza e la tecnologia si sono evolute rapidamente. Tuttavia continuano a esistere esigenze mediche insoddisfatte, ossia malattie senza trattamenti o con trattamenti non ottimali. Inoltre alcuni pazienti potrebbero non beneficiare dell'innovazione perché i medicinali possono non essere accessibili in termini di prezzi o non essere immessi in commercio nello Stato membro interessato. Esiste inoltre una maggiore consapevolezza in merito all'impatto ambientale dei medicinali. Più di recente, la pandemia di COVID-19 ha messo a dura prova il quadro esistente.

(3) La presente revisione si colloca nel contesto dell'attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa e mira a: promuovere l'innovazione, in particolare per le esigenze mediche insoddisfatte, riducendo nel contempo gli oneri normativi e l'impatto

ambientale dei medicinali; garantire l'accesso dei pazienti a medicinali innovativi e consolidati, con particolare attenzione al miglioramento della sicurezza dell'approvvigionamento e alla risposta ai rischi di carenze, tenendo conto delle sfide dei mercati più piccoli dell'Unione; e creare un sistema equilibrato e competitivo che mantenga i medicinali a prezzi accessibili per i sistemi sanitari, premiando nel contempo l'innovazione.

(4) La presente revisione si concentra sulle disposizioni pertinenti per il conseguimento dei suoi obiettivi specifici; contempla pertanto tutte le disposizioni fatta eccezione per quelle relative ai medicinali falsificati, ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale. Ciò nonostante, per motivi di chiarezza, è necessario sostituire la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[1] con una direttiva nuova. Le disposizioni relative ai medicinali falsificati, ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale sono pertanto mantenute nella presente direttiva senza modificarne la sostanza rispetto alle armonizzazioni precedenti. Tuttavia, alla luce dei cambiamenti della governance dell'Agenzia, il comitato dei medicinali vegetali è sostituito da un gruppo di lavoro.

(5) Lo scopo principale delle norme relative all'autorizzazione, alla fabbricazione, alla sorveglianza, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica. Tali norme dovrebbero inoltre garantire la libera circolazione dei medicinali e l'eliminazione degli ostacoli al commercio di medicinali per tutti i pazienti nell'Unione.

(6) Il quadro normativo per l'uso dei medicinali dovrebbe tener conto altresì delle esigenze delle imprese del settore farmaceutico e del commercio dei medicinali all'interno dell'Unione, senza compromettere la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali.

(7) L'UE e tutti i suoi Stati membri, in veste di parti della convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità, sono vincolati dalle disposizioni di detta convenzione nella misura delle competenze loro spettanti. Ciò comprende il diritto di accesso all'informazione di cui all'articolo 21 e il diritto di godere del migliore stato di salute possibile senza discriminazioni fondate sulla disabilità di cui all'articolo 25.

(8) La presente revisione mantiene il livello di armonizzazione conseguito. Laddove necessario e opportuno, riduce ulteriormente le disparità residue, stabilendo norme relative alla sorveglianza e al controllo dei medicinali e ai diritti e ai compiti che spettano alle autorità competenti degli Stati membri per garantire il rispetto degli obblighi di legge. Alla luce dell'esperienza acquisita nell'applicazione della legislazione farmaceutica dell'Unione e nella valutazione del suo funzionamento, il quadro normativo deve essere adattato al progresso scientifico e tecnologico, alle attuali condizioni di mercato e alla realtà economica all'interno dell'Unione. Gli sviluppi scientifici e tecnologici stimolano l'innovazione e lo sviluppo di medicinali, anche per i settori terapeutici nei quali vi sono ancora esigenze mediche insoddisfatte. Al fine di sfruttare tali sviluppi, il quadro farmaceutico dell'Unione dovrebbe essere adattato per rispondere a sviluppi scientifici, quali la genomica, e per accogliere medicinali all'avanguardia, ad esempio medicinali personalizzati, e la trasformazione tecnologica, come l'analisi dei dati, gli strumenti digitali e il ricorso all'intelligenza artificiale. Tali adeguamenti contribuiscono anche alla competitività dell'industria farmaceutica dell'Unione.

---

[1] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

(9) I medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico dovrebbero essere soggetti alle medesime condizioni di qualsiasi altro medicinale per quanto riguarda la loro qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio per quanto concerne le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e le prescrizioni in materia di qualità e farmacovigilanza. Tuttavia, tenuto conto delle loro caratteristiche uniche, a tali medicinali si applicano anche prescrizioni specifiche. Tali prescrizioni, attualmente stabilite in normative distinte, dovrebbero essere integrate nel quadro giuridico farmaceutico generale al fine di garantire la chiarezza e la coerenza di tutte le misure applicabili a tali medicinali. Inoltre, poiché alcuni medicinali autorizzati per uso pediatrico sono autorizzati dagli Stati membri, è opportuno integrare nella presente direttiva disposizioni specifiche.

(10) Il sistema di una direttiva e di un regolamento per la legislazione farmaceutica generale dovrebbe essere mantenuto per evitare la frammentazione della legislazione nazionale sui medicinali per uso umano, dato che la legislazione si basa su un sistema di autorizzazioni all'immissione in commercio a livello nazionale, da parte degli Stati membri, e di Unione. Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, rilasciate dagli Stati membri, sono concesse e gestite sulla base delle leggi nazionali che attuano la legislazione farmaceutica dell'Unione. Dalla valutazione della legislazione farmaceutica generale non è emerso che la scelta dello strumento giuridico abbia causato problemi specifici o creato una mancanza di armonizzazione. Inoltre da un parere della piattaforma REFIT[2] del 2019 è emerso che gli Stati membri non erano favorevoli a trasformare la direttiva 2001/83/CE in un regolamento.

(11) La direttiva dovrebbe operare in sinergia con il regolamento per consentire l'innovazione e promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'Unione, in particolare delle piccole e medie imprese. A tale proposito si propone un sistema equilibrato di incentivi che premia l'innovazione, in particolare nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte, e l'innovazione che raggiunge i pazienti e migliora l'accesso in tutta l'Unione. Al fine di rendere il sistema normativo più efficiente e favorevole all'innovazione, la direttiva mira altresì a ridurre gli oneri amministrativi e a semplificare le procedure per le imprese.

(12) Le definizioni e l'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE dovrebbero essere chiariti al fine di conseguire livelli elevati di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e di colmare le potenziali lacune normative, senza modificare l'ambito di applicazione generale, dovute agli sviluppi scientifici e tecnologici, ad esempio i prodotti a basso volume, la fabbricazione "al letto del paziente" o i medicinali personalizzati che non comportano un processo di fabbricazione industriale.

(13) Per evitare la duplicazione delle prescrizioni per i medicinali nella presente direttiva e nel regolamento, le norme generali in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali stabilite nella presente direttiva si applicano ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e anche ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. Pertanto, le prescrizioni per una domanda relativa a un medicinale sono valide per entrambi; inoltre le norme relative al regime di prescrizione, alle informazioni sul prodotto, alla protezione normativa e le norme in materia di fabbricazione, fornitura, pubblicità, sorveglianza e altre prescrizioni nazionali sono applicabili ai medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata.

---

[2] Gli sforzi dell'UE per semplificare la legislazione – Indagine annuale sugli oneri 2019 (solo in EN), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

(14) Al fine di stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale occorre valutare caso per caso, tenendo conto dei fattori indicati nella presente direttiva, quali la presentazione del prodotto o le sue proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche.

(15) Per tener conto sia dell'emergere di nuove terapie che del numero crescente di prodotti cosiddetti "limite" tra il settore dei medicinali e altri settori, è opportuno modificare talune definizioni e deroghe al fine di evitare qualsiasi dubbio in merito alla legislazione applicabile. Con lo stesso obiettivo di chiarire le situazioni in cui un prodotto rientra pienamente nella definizione di medicinale e risponde anche alla definizione di altri prodotti regolamentati, si applicano le norme relative ai medicinali di cui alla presente direttiva. Inoltre, per garantire la chiarezza delle norme applicabili, è altresì opportuno migliorare la coerenza della terminologia della legislazione farmaceutica e indicare chiaramente i prodotti esclusi dall'ambito di applicazione della presente direttiva.

(16) La nuova definizione di sostanza di origine umana (SoHo), di cui al [regolamento sulle sostanze di origine umana] comprende qualsiasi sostanza raccolta dal corpo umano in qualsiasi modo, indipendentemente dal fatto che contenga o meno cellule e che rientri nella definizione di "sangue", "tessuto" o "cellula", ad esempio il latte materno umano, il microbiota intestinale e qualsiasi altra sostanza di origine umana che potrebbe essere applicata sugli esseri umani in futuro. Tali sostanze di origine umana, diverse dai tessuti e dalle cellule, possono diventare medicinali derivati da sostanze di origine umana, diversi dai medicinali per terapie avanzate, quando la sostanza di origine umana è sottoposta a un processo industriale che comporta la sistematizzazione, la riproducibilità e operazioni effettuate su base ripetitiva o per lotti, dando luogo a un prodotto di coerenza standardizzata. Quando un processo riguarda l'estrazione di un principio attivo dalla sostanza di origine umana, diversa da tessuti e cellule, o la trasformazione di una sostanza di origine umana, diversa da tessuti e cellule, mediante la modifica delle sue proprietà intrinseche, anche il prodotto che ne deriva dovrebbe essere considerato un medicinale derivato da sostanze di origine umana. Quando un processo riguarda la concentrazione, la separazione o l'isolamento di elementi nella preparazione di componenti del sangue, ciò non dovrebbe essere considerato una modifica delle loro proprietà intrinseche.

(17) Per fugare ogni dubbio, la sicurezza e la qualità degli organi umani destinati ai trapianti sono disciplinate unicamente dalla direttiva 2010/53/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[3] e la sicurezza e la qualità delle sostanze di origine umana destinate alla procreazione medicalmente assistita sono disciplinate esclusivamente dal [regolamento sulle sostanze di origine umana o, laddove non in vigore, dalla direttiva 2004/23/CE].

(18) Dovrebbero essere esclusi dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente, assicurando al tempo stesso che non siano violate le pertinenti norme dell'Unione relative alla qualità e alla sicurezza ("esenzione ospedaliera").

[3] Direttiva 2010/45/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 luglio 2010, relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti (GU L 207 del 6.8.2010, pag. 14).

L'esperienza ha dimostrato che esistono notevoli differenze nell'applicazione dell'esenzione ospedaliera tra gli Stati membri. Al fine di migliorare l'applicazione dell'esenzione ospedaliera la presente direttiva introduce misure per la raccolta, la comunicazione dei dati e il riesame annuale di tali dati da parte delle autorità competenti e la loro pubblicazione da parte dell'Agenzia in un archivio. Inoltre l'Agenzia dovrebbe presentare una relazione sull'attuazione dell'esenzione ospedaliera sulla base dei contributi degli Stati membri al fine di valutare l'opportunità di istituire un quadro adattato per taluni medicinali per terapie avanzate meno complessi che sono stati sviluppati e utilizzati nel contesto dell'esenzione ospedaliera. Quando un'autorizzazione per la fabbricazione e l'uso di un medicinale per terapia avanzata in regime di esenzione ospedaliera è revocata a causa di preoccupazioni relative alla sicurezza, le autorità competenti informano le autorità competenti degli altri Stati membri.

(19) È opportuno che la presente direttiva lasci impregiudicate le disposizioni della direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio[4], anche per quanto riguarda la giustificazione e l'ottimizzazione della protezione dei pazienti e di altre persone soggetti a esposizione medica a radiazioni ionizzanti. Nel caso di radiofarmaci utilizzati per la terapia, le norme in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio, posologia e somministrazione devono rispettare in particolare le prescrizioni della direttiva secondo cui le esposizioni di volumi bersaglio devono essere programmate individualmente, con un'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine terapeutico perseguito con l'esposizione.

(20) Nell'interesse della sanità pubblica, si dovrebbe consentire l'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale soltanto in presenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per tale medicinale e se la qualità, sicurezza ed efficacia di detto medicinale sono state dimostrate. Tuttavia è opportuno prevedere un'esenzione da tale obbligo in situazioni caratterizzate dall'urgente necessità di somministrare un medicinale per rispondere alle esigenze specifiche di un paziente o alla dispersione confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. In particolare, per rispondere ad esigenze speciali, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati ad escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, preparati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità. Gli Stati membri dovrebbero inoltre avere la facoltà di autorizzare temporaneamente la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta a una dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

(21) Le decisioni di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o di altro tipo. In casi eccezionali,

[4] Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio, del 5 dicembre 2013, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom (GU L 13 del 17.1.2014, pag. 1).

gli Stati membri dovrebbero tuttavia essere in grado di vietare l'uso nel proprio territorio di medicinali.

(22) Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dimostrano che l'efficacia terapeutica del medicinale prevale sui rischi potenziali. Il rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali sarà valutato al momento della loro immissione in commercio e in qualsiasi altro momento in cui l'autorità competente lo ritenga opportuno.

(23) Poiché le sole forze di mercato si sono rivelate insufficienti a stimolare una ricerca adeguata come pure lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali per la popolazione pediatrica, è stato predisposto un sistema di obblighi, premi e incentivi.

(24) Per i nuovi medicinali o quando si sviluppano indicazioni pediatriche di medicinali già autorizzati protetti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare è pertanto necessario introdurre l'obbligo di presentare i risultati degli studi effettuati presso la popolazione pediatrica conformemente ad un piano d'indagine pediatrica approvato, oppure la prova dell'ottenimento di una deroga o un differimento, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oppure di una domanda riguardante una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione. Tuttavia, per evitare di esporre i bambini a sperimentazioni cliniche inutili o a causa della natura dei medicinali, tale obbligo non dovrebbe applicarsi ai medicinali generici o ai medicinali biologici simili e ai medicinali autorizzati mediante la procedura di impiego medico ben noto, né ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale autorizzati mediante le procedure semplificate di registrazione previste dalla presente direttiva.

(25) Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego di un medicinale in pazienti pediatrici da autorizzare a norma del presente regolamento siano stati sviluppati correttamente, le autorità competenti dovrebbero verificarne la conformità al piano di indagine pediatrica approvato e a eventuali deroghe e differimenti nella fase di convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

(26) Al fine di premiare la conformità rispetto a tutte le misure incluse nel piano di indagine pediatrica approvato, per i prodotti coperti da un certificato protettivo complementare, se le informazioni sul prodotto comprendono informazioni pertinenti sui risultati degli studi condotti, è opportuno concedere un premio sotto forma di una proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare istituito dal [regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio[5] - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato].

(27) Alcune informazioni e alcuni documenti che devono normalmente essere presentati con una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbero essere richiesti se un medicinale è un medicinale generico o un medicinale biologico simile (biosimilare) che è autorizzato o è stato autorizzato nell'Unione. Sia i medicinali generici che quelli biosimilari sono importanti per garantire l'accesso ai medicinali da parte di una popolazione più ampia di pazienti e per creare un mercato interno competitivo. In una dichiarazione congiunta, le autorità degli Stati membri hanno confermato che l'esperienza acquisita con medicinali biosimilari approvati negli ultimi

[5] Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 10).

15 anni ha dimostrato che, in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, essi sono comparabili al loro medicinale di riferimento e sono pertanto intercambiabili e possono essere utilizzati in sostituzione del prodotto di riferimento (o viceversa) o sostituiti da un altro medicinale biosimilare del medesimo medicinale di riferimento.

(28) L'esperienza ha dimostrato che è opportuno definire in modo preciso i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove tossicologiche e farmacologiche o degli studi clinici per ottenere l'autorizzazione per un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato, garantendo nel contempo che le imprese innovatrici non siano svantaggiate. Per tali categorie specifiche di medicinali, una procedura semplificata consente ai richiedenti di basarsi sui dati presentati dai richiedenti precedenti e quindi di presentare soltanto una certa documentazione specifica.

(29) Per i medicinali generici deve essere dimostrata soltanto l'equivalenza del medicinale generico rispetto al medicinale di riferimento. Per i medicinali biologici, soltanto i risultati delle prove e degli studi di comparabilità sono forniti alle autorità competenti. Per i medicinali ibridi, ossia nei casi in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico o presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento, i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento. Lo stesso vale per i medicinali bioibridi, ossia nei casi in cui un medicinale biosimilare presenta variazioni di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale biologico di riferimento. In queste ultime due situazioni, il collegamento scientifico stabilisce che la sostanza attiva del medicinale ibrido non differisce in modo significativo per quanto riguarda le proprietà sotto il profilo della sicurezza o dell'efficacia. In caso di differenze significative per quanto concerne tali proprietà, il richiedente deve presentare una domanda completa.

(30) Il processo decisionale normativo in materia di sviluppo, autorizzazione e sorveglianza dei medicinali può essere sostenuto dall'accesso ai dati sanitari, compresi i dati del mondo reale, ossia i dati sanitari generati al di fuori degli studi clinici, così come dall'analisi di tali dati, se del caso. Le autorità competenti dovrebbero essere in grado di utilizzare tali dati anche attraverso l'infrastruttura interoperabile dello spazio europeo di dati sanitari.

(31) La direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[6] stabilisce disposizioni sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici in base ai principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento. Qualsiasi studio che comporti il ricorso ad animali e che offra informazioni essenziali sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale dovrebbe prendere in considerazione i principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento per quanto riguarda il trattamento e l'utilizzo di animali vivi a fini scientifici, e dovrebbe essere ottimizzato in modo da fornire i risultati più soddisfacenti con l'utilizzo del minor numero possibile di animali. Le procedure di tali sperimentazioni dovrebbero essere concepite in modo da evitare dolore, sofferenza, angoscia o danni prolungati per gli animali e dovrebbero seguire gli orientamenti disponibili dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH). In particolare il

[6] Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33).

richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio e il titolare di una tale autorizzazione dovrebbero tenere conto dei principi stabiliti nella direttiva 2010/63/UE, compreso, ove possibile, il ricorso a metodologie di approccio nuove in sostituzione della sperimentazione animale. In tale contesto possono figurare a titolo esemplificativo ma non esaustivo: modelli in vitro, quali sistemi microfisiologici compresi organi su chip (*organ-on-chip*), modelli di coltura cellulare (2D e 3D), modelli di organoidi e di cellule staminali umane, strumenti in silico o metodi del "read-across".

(32) Dovrebbero essere predisposte procedure per facilitare, ove possibile, la sperimentazione animale congiunta, al fine di evitare inutili duplicazioni di sperimentazioni che utilizzano animali vivi disciplinate dalla direttiva 2010/63/UE. I richiedenti e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero compiere ogni sforzo possibile per riutilizzare i risultati di studi condotti su animali e rendere pubblicamente disponibili i risultati ottenuti da tali studi. Per le domande semplificate i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero fare riferimento agli studi pertinenti condotti per il medicinale di riferimento.

(33) Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche, in particolare quelle eseguite al di fuori dell'Unione, su medicinali destinati ad essere autorizzati nell'Unione, al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è opportuno verificare che tali sperimentazioni siano state eseguite nel rispetto dei principi di buona pratica clinica e dei requisiti in campo etico equivalenti alle disposizioni di del regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio[7].

(34) In determinate circostanze le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate, subordinatamente a obblighi o condizioni specifici, nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali. In circostanze analoghe, per i medicinali con un'autorizzazione all'immissione in commercio standard la legislazione dovrebbe consentire l'autorizzazione di nuove indicazioni terapeutiche nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali. In linea di principio i prodotti autorizzati nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali dovrebbero soddisfare le prescrizioni previste per un'autorizzazione all'immissione in commercio standard, fatta eccezione per le deroghe o le condizioni specifiche indicate nella pertinente autorizzazione all'immissione in commercio condizionata o eccezionale, ed essere soggetti a un riesame specifico del rispetto delle condizioni o degli obblighi specifici imposti. I motivi di rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio si dovrebbero applicare mutatis mutandis a tali casi.

(35) Fatta eccezione per i medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione centralizzata istituita dal [regolamento (UE) n. 726/2004 riveduto], un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale dovrebbe essere rilasciata da un'autorità competente in uno Stato membro. Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari per i richiedenti e per le autorità competenti, una valutazione completa e approfondita di una domanda di autorizzazione per un medicinale dovrebbe essere effettuata un'unica volta. È quindi opportuno stabilire procedure speciali per il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali. Inoltre dovrebbe essere possibile presentare la stessa

[7] Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1).

domanda in parallelo in più Stati membri ai fini di una valutazione comune sotto la guida di uno degli Stati membri interessati.

(36) È inoltre opportuno stabilire norme nell'ambito delle procedure in questione per risolvere senza indebiti ritardi eventuali disaccordi tra le autorità competenti in un gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali ("gruppo di coordinamento"). In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, dovrebbe essere effettuata una valutazione scientifica della questione a livello di Unione per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati. Tale decisione dovrebbe essere adottata secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.

(37) In alcuni casi di disaccordo grave che non possa essere risolto, la questione dovrebbe essere portata a un livello superiore ed essere oggetto di un parere scientifico da parte dell'Agenzia, che sia poi attuato mediante una decisione della Commissione.

(38) Per garantire una migliore tutela della sanità pubblica ed evitare un'inutile duplicazione degli sforzi nell'esame delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, gli Stati membri dovrebbero elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni. Inoltre uno Stato membro dovrebbe poter sospendere l'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.

(39) Nell'interesse di un accesso più ampio possibile ai medicinali, uno Stato membro che abbia interesse a ricevere l'accesso a un determinato medicinale in fase di autorizzazione attraverso procedure decentrate e di mutuo riconoscimento dovrebbe essere in grado di unirsi a tale procedura.

(40) Nei casi in cui un richiedente non chiede l'autorizzazione per un medicinale nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento in un dato Stato membro, per aumentare la disponibilità di medicinali, in particolare sui mercati più piccoli, dovrebbe essere possibile che detto Stato membro autorizzi, per ragioni giustificate di sanità pubblica, l'immissione in commercio del medicinale in questione.

(41) Riguardo ai medicinali generici il cui medicinale di riferimento ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura centralizzata, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero poter scegliere, a determinate condizioni, tra le due procedure. Analogamente dovrebbe rimanere disponibile la possibilità di avvalersi della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata per determinati medicinali, anche se costituiscono un'innovazione terapeutica o se arrecano un beneficio alla società o ai pazienti. Poiché i medicinali generici rappresentano una parte importante del mercato dei medicinali, il loro accesso al mercato dell'Unione dovrebbe essere agevolato alla luce dell'esperienza acquisita; pertanto, le procedure per includere altri Stati membri interessati in tale procedura dovrebbero essere ulteriormente semplificate.

(42) La semplificazione delle procedure non dovrebbe incidere sulle norme o sulla qualità della valutazione scientifica dei medicinali al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia degli stessi e di conseguenza il periodo di valutazione scientifica dovrebbe rimanere. Tuttavia è prevista la riduzione del periodo complessivo per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio da 210 a 180 giorni.

(43) Gli Stati membri dovrebbero garantire un finanziamento adeguato delle autorità competenti affinché queste possano svolgere i loro compiti a norma della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Inoltre gli Stati membri dovrebbero garantire che le autorità competenti assegnino risorse adeguate ai fini dei loro contributi ai lavori dell'Agenzia, tenendo conto della remunerazione basata sui costi che ricevono dall'Agenzia.

(44) Per quanto concerne l'accesso ai medicinali, le precedenti modifiche della legislazione farmaceutica dell'Unione hanno affrontato questa questione prevedendo una valutazione accelerata delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio o consentendo l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per i medicinali che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte. Sebbene tali misure abbiano accelerato l'autorizzazione di terapie innovative e promettenti, tali medicinali non sempre raggiungono i pazienti, per i quali, nell'Unione, si continuano a registrare livelli diversi di accesso ai medicinali. L'accesso dei pazienti ai medicinali dipende da numerosi fattori. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a commercializzare un medicinale in tutti gli Stati membri; essi possono decidere di non commercializzare i propri medicinali in uno o più Stati membri o di ritirarli da uno o più di questi ultimi. Le politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, le dimensioni della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali sono altri fattori che incidono sull'immissione sul mercato e sull'accesso dei pazienti.

(45) Affrontare la disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali e l'accessibilità economica di questi ultimi è diventata una priorità fondamentale della strategia farmaceutica per l'Europa, come sottolineato anche dalle conclusioni del Consiglio[8] e da una risoluzione del Parlamento europeo[9]. Gli Stati membri hanno chiesto meccanismi e incentivi riveduti per lo sviluppo di medicinali adattati al livello delle esigenze mediche insoddisfatte, garantendo nel contempo la sostenibilità dei sistemi sanitari, l'accesso dei pazienti ai medicinali e la disponibilità di medicinali a prezzi accessibili in tutti gli Stati membri.

(46) L'accesso comprende anche l'accessibilità economica. A tale proposito, la legislazione farmaceutica dell'Unione rispetta la competenza degli Stati membri in termini di fissazione dei prezzi e di rimborso. In modo complementare, mira ad avere un impatto positivo sull'accessibilità economica e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari con misure a sostegno della concorrenza esercitata dai medicinali generici e biosimilari. La concorrenza da parte dei medicinali generici e biosimilari dovrebbe inoltre, a sua volta, aumentare l'accesso dei pazienti ai medicinali.

(47) Al fine di garantire il dialogo tra tutti gli attori del ciclo di vita dei medicinali, le discussioni sulle questioni politiche relative all'applicazione delle norme concernenti la proroga della protezione normativa dei dati per l'immissione sul mercato si svolgono in seno al comitato farmaceutico. Se necessario, la Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al

---

8 Conclusioni del Consiglio sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici dell'Unione europea e degli Stati membri (GU C 269 del 23.7.2016, pag. 31). Conclusioni del Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente (2021/C 269 I/02).

9 Risoluzione del Parlamento europeo, del 2 marzo 2017, sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali (2016/2057 (INI)); risoluzione del Parlamento europeo, del 17 settembre 2020, sulla penuria di medicinali - come affrontare un problema emergente (2020/2071(INI)).

regolamento (UE) 2021/2282 o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.

(48) Sebbene le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso siano di competenza degli Stati membri, la strategia farmaceutica per l'Europa ha annunciato azioni volte a sostenere la cooperazione degli Stati membri per migliorare l'accessibilità economica. La Commissione ha trasformato il gruppo costituito dalle autorità nazionali responsabili della fissazione dei prezzi e dei rimborsi e dai soggetti pubblici pagatori dell'assistenza sanitaria (NCAPR) da forum ad hoc a cooperazione volontaria continua con l'obiettivo di scambiare informazioni e migliori pratiche in materia di fissazione dei prezzi, pagamenti e politiche di appalto al fine di migliorare l'accessibilità economica e l'efficacia in termini di costi dei medicinali e la sostenibilità del sistema sanitario. La Commissione è altresì impegnata a intensificare tale cooperazione e a sostenere ulteriormente lo scambio di informazioni tra le autorità nazionali, anche in materia di appalti pubblici di medicinali, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri in questo ambito. La Commissione può inoltre invitare i membri del NCAPR a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico in merito a temi che possono incidere sulle politiche di fissazione dei prezzi o di rimborso, come l'incentivo all'immissione sul mercato.

(49) Gli appalti congiunti, all'interno di un paese o tra paesi, possono migliorare l'accesso, l'accessibilità economica e la sicurezza dell'approvvigionamento di medicinali, in particolare per i paesi di dimensioni inferiori. Gli Stati membri interessati agli appalti congiunti di medicinali possono avvalersi della direttiva 2014/24/UE[10], che fissa procedure di acquisto per gli acquirenti pubblici, dell'accordo di aggiudicazione congiunta[11] e della proposta di revisione del regolamento finanziario[12]. Su richiesta degli Stati membri la Commissione può sostenere gli Stati membri interessati agevolando il coordinamento per consentire l'accesso ai medicinali per i pazienti nell'Unione come pure lo scambio di informazioni, in particolare per quanto riguarda i medicinali per le malattie rare e croniche.

(50) È necessario stabilire una definizione basata su criteri del concetto di "esigenza medica insoddisfatta" al fine di incentivare lo sviluppo di medicinali in settori terapeutici attualmente poco serviti. Al fine di garantire che il concetto di esigenza medica insoddisfatta rispecchi gli sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali in materia di malattie scarsamente servite, la Commissione dovrebbe specificare e aggiornare, mediante atti di esecuzione, i criteri di "metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento", di "morbilità o mortalità che rimane elevata" e di "popolazione di pazienti interessata" a seguito di una valutazione scientifica da parte dell'Agenzia. L'Agenzia chiederà il contributo di un'ampia serie di autorità o organismi attivi lungo tutto il ciclo di vita dei medicinali nel quadro del processo di consultazione istituito a norma del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e terrà conto anche delle iniziative scientifiche a livello UE o tra Stati membri relative all'analisi delle esigenze mediche insoddisfatte, al carico di malattia e alla definizione delle priorità per la ricerca e lo sviluppo. I criteri di "esigenza medica insoddisfatta" possono essere

[10] Direttiva 2014/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 26 febbraio 2014, sugli appalti pubblici e che abroga la direttiva 2004/18/CE (GU L 94 del 28.3.2014, pag. 65).

[11] Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE.

[12] COM(2022) 223 final.

successivamente utilizzati dagli Stati membri per individuare settori terapeutici specifici di interesse.

(51) L'inclusione di nuove indicazioni terapeutiche per un medicinale autorizzato contribuisce all'accesso dei pazienti a terapie supplementari e dovrebbe pertanto essere incentivata.

(52) Per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio iniziale di medicinali contenenti una sostanza attiva nuova, dovrebbe essere incentivata la presentazione di sperimentazioni cliniche che includano come comparatore un trattamento esistente basato su evidenze, al fine di promuovere la generazione di evidenze cliniche comparative che siano pertinenti e possano di conseguenza sostenere le successive valutazioni delle tecnologie sanitarie e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso da parte degli Stati membri.

(53) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe garantire forniture appropriate e continue di un medicinale per tutta la sua durata di vita, indipendentemente dal fatto che il medicinale sia coperto o meno da un incentivo alla fornitura.

(54) Le microimprese, le piccole e medie imprese (PMI), i soggetti senza scopo di lucro o i soggetti aventi un'esperienza limitata nel contesto del sistema dell'Unione dovrebbero beneficiare di un periodo supplementare per commercializzare un medicinale negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida al fine di ottenere una protezione normativa dei dati supplementare.

(55) Nell'applicare le disposizioni relative agli incentivi all'immissione sul mercato, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero compiere tutti gli sforzi possibili per conseguire un approvvigionamento di medicinali concordato di comune accordo in funzione delle esigenze dello Stato membro interessato, senza ritardare indebitamente l'altra parte o impedirle di godere dei diritti ad essa conferiti dalla presente direttiva.

(56) Gli Stati membri hanno la possibilità di derogare alla condizione dell'immissione nel loro territorio ai fini della proroga della protezione dei dati per l'immissione sul mercato. Ciò può avvenire mediante una dichiarazione di non obiezione alla proroga del periodo di protezione normativa dei dati. Ciò dovrebbe verificarsi, in particolare, nelle situazioni in cui l'immissione in un determinato Stato membro sia materialmente impossibile o perché vi sono particolari motivi per cui uno Stato membro desidera che l'immissione avvenga in un momento successivo.

(57) Il rilascio della documentazione degli Stati membri relativa alla proroga della protezione dei dati ai fini dell'approvvigionamento di medicinali in tutti gli Stati membri in cui è valida un'autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare la deroga alle condizioni per tale proroga, non pregiudica in alcun momento le competenze degli Stati membri per quanto concerne l'approvvigionamento, la fissazione dei prezzi dei medicinali o la loro inclusione nell'ambito di applicazione dei regimi nazionali di assicurazione malattia. Gli Stati membri non rinunciano alla possibilità di chiedere il rilascio o l'approvvigionamento del prodotto in questione in qualsiasi momento prima, durante o dopo la proroga del periodo di protezione dei dati.

(58) Una modalità alternativa di dimostrazione dell'approvvigionamento riguarda l'inclusione di medicinali in un elenco positivo di medicinali coperti dal regime nazionale di assicurazione malattia a norma della direttiva 89/105/CEE. Le relative

negoziazioni tra le società e lo Stato membro dovrebbero essere condotte in buona fede.

(59) Uno Stato membro che ritenga che le condizioni di approvvigionamento non siano soddisfatte per il suo territorio dovrebbe presentare una dichiarazione motivata di non conformità al più tardi nel contesto della procedura di variazione legata al riconoscimento dell'incentivo pertinente del comitato permanente per i medicinali per uso umano.,

(60) La Commissione e gli Stati membri monitorano costantemente tutti i dati e gli insegnamenti tratti dall'applicazione del sistema di incentivi al fine di migliorare, anche mediante atti di esecuzione, le modalità di applicazione di tali disposizioni. La Commissione stila un elenco dei punti di contatto nazionali a tale riguardo.

(61) Quando una licenza obbligatoria è stata concessa da un'autorità competente nell'Unione al fine di far fronte a un'emergenza di sanità pubblica, la protezione normativa dei dati può, qualora ancora in vigore, impedire l'uso efficace della licenza obbligatoria in quanto ostacola l'autorizzazione di medicinali generici e quindi l'accesso ai medicinali necessari per far fronte alla crisi. Per questo motivo, la protezione dei dati e del mercato dovrebbe essere sospesa quando è stata rilasciata una licenza obbligatoria per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica. Tale sospensione della protezione normativa dei dati dovrebbe essere consentita soltanto in relazione alla licenza obbligatoria concessa e al suo beneficiario. La sospensione deve essere conforme all'obiettivo, all'ambito di applicazione territoriale, alla durata e all'oggetto della licenza obbligatoria concessa.

(62) La sospensione della protezione normativa dei dati dovrebbe essere concessa soltanto per la durata della licenza obbligatoria. Una "sospensione" della protezione dei dati e del mercato in caso di emergenza di sanità pubblica significa che la protezione dei dati e del mercato non produce alcun effetto in relazione allo specifico titolare della licenza obbligatoria durante il periodo di validità di tale licenza. Alla scadenza della licenza obbligatoria, la protezione dei dati e del mercato riprende a produrre effetti. La sospensione non dovrebbe comportare una proroga della durata iniziale.

(63) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi possono attualmente condurre studi, sperimentazioni e adempiere i successivi obblighi pratici necessari per ottenere l'approvazione normativa di tali medicinali durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, senza che ciò sia considerato una violazione di un brevetto o di un certificato protettivo complementare. L'applicazione di tale esenzione limitata è tuttavia frammentata in tutta l'Unione e si ritiene necessario, al fine di agevolare l'ingresso sul mercato di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi che si basano su un medicinale di riferimento, chiarirne l'ambito di applicazione per garantire un'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri, in termini sia di beneficiari che di attività contemplate. L'esenzione deve limitarsi alla realizzazione di studi e sperimentazioni e ad altre attività necessarie per il processo di approvazione normativa, la valutazione delle tecnologie sanitarie e la fissazione dei prezzi e la richiesta di rimborsi, anche se ciò può richiedere quantità considerevoli di produzione di prova per dimostrare l'affidabilità della fabbricazione. Durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, non può esservi alcun uso commerciale dei medicinali finali risultanti ottenuti ai fini del processo di approvazione normativa.

(64) Ciò consentirà, tra l'altro, di condurre studi a sostegno della fissazione dei prezzi e del rimborso, come pure della fabbricazione o dell'acquisto di sostanze attive protette da brevetto al fine di ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio durante tale periodo, contribuendo all'ingresso sul mercato dei medicinali generici e biosimilari il primo giorno in cui cessa la protezione brevettuale o del certificato protettivo complementare.

(65) Le autorità competenti dovrebbero rifiutare la convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio che fa riferimento ai dati di un medicinale di riferimento soltanto sulla base dei motivi stabiliti nella presente direttiva. Lo stesso vale per qualsiasi decisione di rilascio, variazione, sospensione, limitazione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità competenti non possono basare la loro decisione su altri motivi. In particolare tali decisioni non possono fondarsi sullo status del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento.

(66) Al fine di affrontare la sfida della resistenza antimicrobica, gli antimicrobici dovrebbero essere confezionati in quantità adeguate al ciclo terapeutico pertinente per tale prodotto e le norme nazionali in materia di antimicrobici soggetti a prescrizione medica dovrebbero garantire che siano distribuiti in modo corrispondente alle quantità descritte nella prescrizione.

(67) La fornitura di informazioni agli operatori sanitari e ai pazienti in merito all'uso, allo stoccaggio e allo smaltimento adeguati degli antimicrobici è una responsabilità congiunta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e degli Stati membri, che dovrebbero garantire un sistema di raccolta adeguato per tutti i medicinali.

(68) Sebbene la presente direttiva limiti l'uso di antimicrobici fissando determinate categorie di antimicrobici soggetti a prescrizione medica, a causa della crescente resistenza antimicrobica nell'Unione, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere in considerazione ulteriori misure, ad esempio l'ampliamento del regime di prescrizione degli antimicrobici o l'uso obbligatorio di test diagnostici prima della prescrizione. Le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere in considerazione tali ulteriori misure in funzione del livello di resistenza antimicrobica nel loro territorio e delle esigenze dei pazienti.

(69) L'inquinamento delle acque e dei suoli con residui farmaceutici è un problema ambientale emergente e vi sono evidenze scientifiche che la presenza di tali sostanze nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento delle stesse rappresenta un rischio per l'ambiente e la sanità pubblica. Dalla valutazione della legislazione è emerso che è necessario rafforzare le misure esistenti per ridurre l'impatto del ciclo di vita dei medicinali sull'ambiente e sulla sanità pubblica. Le misure previste dal presente regolamento integrano la legislazione principale in materia ambientale, in particolare la direttiva quadro sulle acque (2000/60/CE[13]), la direttiva sugli standard di qualità ambientale (2008/105/CE[14]), la direttiva sulle acque

[13] Direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque (GU L 327 del 22.12.2000, pag. 1).

[14] Direttiva 2008/105/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativa a standard di qualità ambientale nel settore della politica delle acque, recante modifica e successiva abrogazione delle direttive del Consiglio 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE, nonché modifica della direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 348 del 24.12.2008, pag. 84).

sotterranee (2006/118/CE[15]), la direttiva sul trattamento delle acque reflue urbane (91/271/CEE[16]), la direttiva sull'acqua potabile (2020/2184[17]) e la direttiva sulle emissioni industriali (2010/75/UE[18]).

(70) Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'Unione dovrebbero comprendere una valutazione del rischio ambientale e misure di attenuazione del rischio. Se il richiedente non presenta una valutazione completa o sufficientemente motivata del rischio ambientale o non propone misure di attenuazione del rischio per affrontare in misura sufficiente i rischi individuati nella valutazione del rischio ambientale, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rifiutata. La valutazione del rischio ambientale dovrebbe essere aggiornata non appena si rendano disponibili dati nuovi o conoscenze nuove in merito ai rischi pertinenti.

(71) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero tenere conto delle procedure di valutazione del rischio ambientale di altri quadri giuridici dell'UE che possono applicarsi alle sostanze chimiche in base al loro uso. Oltre al presente regolamento, esistono quattro altri quadri principali: i) sostanze chimiche industriali (regolamento (CE) n. 1907/2006, REACH); ii) biocidi (regolamento (CE) n. 528/2012); iii) pesticidi (regolamento (CE) n. 1107/2009); e iv) medicinali veterinari (regolamento (UE) 2019/6). Nell'ambito del Green Deal, la Commissione ha proposto un approccio "una sostanza - una valutazione" per le sostanze chimiche[19], al fine di aumentare l'efficienza del sistema di registrazione, ridurre i costi e le sperimentazioni inutili sugli animali.

(72) Le emissioni e gli scarichi di antimicrobici nell'ambiente a partire dai siti di fabbricazione possono portare alla resistenza antimicrobica, che è una preoccupazione globale indipendentemente dal luogo in cui si verificano le emissioni e gli scarichi. L'ambito di applicazione della valutazione del rischio ambientale dovrebbe pertanto essere esteso al fine di coprire il rischio di selezione della resistenza antimicrobica durante l'intero ciclo di vita degli antimicrobici, compresa la fabbricazione.

(73) La proposta contiene inoltre disposizioni relative a un approccio basato sul rischio per quanto concerne gli obblighi dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in materia di valutazione del rischio ambientale prima dell'ottobre del 2005 e all'istituzione di un sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale per le sostanze attive. Questo sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale dovrebbe essere a disposizione dei richiedenti per essere utilizzato quando effettuano una valutazione del rischio ambientale per una nuova domanda.

(74) Per i medicinali autorizzati prima dell'ottobre 2005, senza valutazione del rischio ambientale, dovrebbero essere introdotte disposizioni specifiche per istituire un programma di definizione dell'ordine di priorità basato sul rischio per la presentazione

---

15 Direttiva 2006/118/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, sulla protezione delle acque sotterranee dall'inquinamento e dal deterioramento (GU L 372 del 27.12.2006, pag. 19).

16 Direttiva 91/271/CEE del Consiglio, del 21 maggio 1991, concernente il trattamento delle acque reflue urbane (GU L 135 del 30.5.1991, pag. 40).

17 Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano (rifusione) (GU L 435 del 23.12.2020, pag. 1).

18 Direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 novembre 2010, relativa alle emissioni industriali (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento) (rifusione) (GU L 334 del 17.12.2010, pag. 17).

19 Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, Il Green Deal europeo (COM(2019) 640 final).

o l'aggiornamento della valutazione del rischio ambientale da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

(75) Cipro, Irlanda, Malta e Irlanda del Nord hanno storicamente fatto affidamento sull'approvvigionamento di medicinali da o attraverso parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. A seguito del recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica, al fine di prevenire carenze di medicinali e, in ultima analisi, garantire un livello elevato di protezione della sanità pubblica, è necessario includere deroghe specifiche alla presente direttiva per i medicinali forniti a Cipro, Irlanda, Malta e Irlanda del Nord da o attraverso parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Per assicurare l'applicazione uniforme del diritto dell'Unione negli Stati membri, le deroghe applicabili a Cipro, in Irlanda e a Malta dovrebbero essere solo di natura temporanea.

(76) Per garantire che tutti i pazienti pediatrici nell'Unione abbiano accesso a medicinali specificamente autorizzati per uso pediatrico, quando un piano di indagine pediatrica approvato ha portato all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica per un prodotto già commercializzato per altre indicazioni terapeutiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere tenuto a immettere il prodotto negli stessi mercati entro due anni dalla data di approvazione dell'indicazione.

(77) Nell'interesse della sanità pubblica è necessario garantire la continua disponibilità di medicinali sicuri ed efficaci autorizzati per le indicazioni pediatriche. Di conseguenza, qualora un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio intenda ritirare dal mercato un siffatto medicinale, dovrebbero essere previste misure che consentano alla popolazione pediatrica di continuare ad accedere al medicinale in questione. Per favorire il raggiungimento di tale obiettivo, l'Agenzia dovrebbe essere informata in tempo utile di un'eventuale intenzione in tal senso e dovrebbe renderla pubblica.

(78) Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari sia per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti, è opportuno introdurre alcune misure di razionalizzazione, in linea con il principio del "digitale per default". Dovrebbe quindi essere introdotta la possibilità di presentare per via elettronica le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

(79) Come norma generale, non dovrebbero essere elaborati e presentati piani di gestione del rischio per i medicinali generici e biosimilari, considerando che il medicinale di riferimento dispone già di tale piano, fatta eccezione per casi specifici, nei quali dovrebbe essere fornito un piano di gestione del rischio. Inoltre, come norma generale, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rilasciata per un periodo illimitato; in via eccezionale, un rinnovo può essere deciso soltanto per motivi giustificati connessi alla sicurezza del medicinale.

(80) In caso di rischio per la sanità pubblica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o le autorità competenti dovrebbero poter imporre, di propria iniziativa, restrizioni urgenti legate alla sicurezza o all'efficacia. In tal caso, quando viene avviata la procedura di deferimento, si dovrebbe evitare qualsiasi duplicazione della valutazione.

(81) Per rispondere alle esigenze dei pazienti, un numero crescente di medicinali innovativi deriva da o è combinato con altri prodotti che possono essere fabbricati o sperimentati e disciplinati da più di un quadro giuridico dell'Unione. Analogamente, i medesimi siti sono sempre più controllati da autorità istituite nel contesto di diversi quadri giuridici

dell'Unione. Per garantire una produzione e una sorveglianza sicure ed efficienti di tali prodotti e per consentire un'adeguata consegna ai pazienti, è importante garantire la coerenza. La coerenza e un'armonizzazione sufficiente possono essere garantite soltanto attraverso una cooperazione adeguata nello sviluppo delle pratiche e dei principi applicati nel contesto dei diversi quadri giuridici dell'Unione. Una cooperazione adeguata dovrebbe pertanto essere integrata in diverse disposizioni della presente direttiva, come quelle relative ai pareri in materia di classificazione, alla vigilanza o all'elaborazione di orientamenti.

(82) Per i prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico è opportuno specificare l'applicabilità dei due rispettivi quadri normativi e garantire l'adeguata interazione tra i due quadri normativi applicabili. Lo stesso dovrebbe valere per le combinazioni di medicinali e prodotti diversi dai dispositivi medici.

(83) Al fine di garantire che le autorità competenti dispongano di tutte le informazioni necessarie per la loro valutazione nel caso di combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico o di combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta i dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione integrata del medicinale con il dispositivo medico o della combinazione di un medicinale con l'altro prodotto. L'autorità competente dovrebbe valutare il rapporto rischi/benefici della combinazione integrata tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico o all'altro prodotto.

(84) Per garantire che le autorità competenti dispongano di tutte le informazioni necessarie per la loro valutazione dei medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico (ossia medicinali presentati in una confezione con un dispositivo medico o da utilizzare con un dispositivo medico menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto), il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico. L'autorità competente dovrebbe valutare il rapporto rischi/benefici del medicinale, tenendo conto anche dell'uso del medicinale con il dispositivo medico.

(85) La direttiva chiarisce inoltre che un dispositivo medico che fa parte di una combinazione integrata deve essere conforme ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio[20]. Un dispositivo medico da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico deve soddisfare tutte le prescrizioni del regolamento (UE) 2017/745. Un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico il cui uso non è accessorio a quello del dispositivo medico deve essere conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico, fatte salve le prescrizioni specifiche del regolamento (UE) 2017/745.

(86) Per tutti questi prodotti (combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, medicinali da utilizzare esclusivamente con dispositivi medici e combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico), l'autorità competente dovrebbe inoltre poter chiedere al richiedente l'autorizzazione

[20] Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1).

all'immissione in commercio di trasmettere tutte le informazioni supplementari necessarie e detto richiedente dovrebbe essere tenuto a presentare le informazioni richieste. Per un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico il cui uso non è accessorio a quello del dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta inoltre, su richiesta dell'autorità competente, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio dopo l'autorizzazione del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

(87) Per la combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe assumersi altresì la responsabilità generale dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e dovrebbe garantire il coordinamento del flusso di informazioni tra i settori durante l'intera procedura di valutazione e il ciclo di vita del medicinale.

(88) Al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile, se necessario, di rintracciare una sostanza attiva, un eccipiente o qualsiasi altra sostanza utilizzata nella fabbricazione del medicinale e destinata a far parte del medicinale o che si prevede sia presente nel medicinale, ad esempio impurità, prodotti di degradazione o contaminanti.

(89) Nell'interesse della sanità pubblica, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere in grado di garantire la tracciabilità di qualsiasi sostanza utilizzata, destinata ad essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, nonché di individuare qualsiasi persona fisica o giuridica che ha fornito loro tali sostanze. È pertanto opportuno mettere in atto procedure e sistemi per fornire tali informazioni nel caso in cui ciò sia necessario ai fini della qualità, della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali.

(90) Si riconosce che lo sviluppo dei prodotti farmaceutici è un settore nel quale né la scienza né la tecnologia restano ferme. Negli ultimi decenni sono state registrate categorie nuove di medicinali che spaziano dai medicinali biologici a quelli biosimilari, ai medicinali per terapie avanzate o, in futuro, alle terapie fagiche. Tali categorie di prodotti possono in alcuni casi richiedere norme adattate per tenere pienamente conto delle loro caratteristiche specifiche. Per questo motivo un quadro giuridico lungimirante dovrebbe contemplare disposizioni che consentano tali quadri adattati, nel rispetto di criteri rigorosi e nel contesto di un conferimento di poteri alla Commissione guidato dal contributo scientifico dell'Agenzia europea per i medicinali.

(91) Gli adeguamenti possono comportare prescrizioni adattate, rafforzate, oggetto di deroghe o differite rispetto ai medicinali standard. Potrebbero in particolare contemplare modifiche delle prescrizioni per il fascicolo per tali medicinali, il modo in cui i richiedenti dimostrano la loro qualità, sicurezza ed efficacia o controlli di fabbricazione personalizzati e prescrizioni in materia di buone prassi di fabbricazione, nonché metodi di controllo supplementari prima e durante la somministrazione e l'uso. Gli adeguamenti non dovrebbero tuttavia andare al di là di quanto necessario per conseguire l'obiettivo dell'adeguamento alle caratteristiche specifiche.

(92) Al fine di aumentare la preparazione e la capacità di risposta nei confronti delle minacce sanitarie, in particolare la comparsa della resistenza antimicrobica, possono

essere pertinenti quadri adattati per facilitare la rapida modifica della composizione degli antimicrobici affinché mantengano la loro efficacia. L'uso di piattaforme consolidate consentirebbe un adattamento efficiente e tempestivo di tali medicinali al contesto clinico.

(93) Al fine di ottimizzare l'uso delle risorse sia per i richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti ed evitare la duplicazione della valutazione delle sostanze attive chimiche dei medicinali, i richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero potersi basare su un certificato del master file della sostanza attiva o su una monografia della farmacopea europea, anziché presentare i dati pertinenti richiesti conformemente all'allegato II. L'Agenzia può rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva se i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un altro certificato del master file della sostanza attiva. Alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di stabilire la procedura per la valutazione unica di un master file di una sostanza attiva. Al fine di ottimizzare ulteriormente l'uso delle risorse, alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di consentire l'uso di un sistema di certificazione anche per master file della qualità supplementari, ossia per sostanze attive diverse dalle sostanze attive chimiche o per altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti ai sensi dell'allegato II, ad esempio nel caso di nuovi eccipienti, coadiuvanti, precursori radiofarmaceutici e intermedi di sostanze attive, quando l'intermedio è una sostanza attiva chimica di per sé o utilizzata in associazione a una sostanza biologica.

(94) Per motivi di sanità pubblica e coerenza giuridica, e al fine di ridurre l'onere amministrativo e migliorare la prevedibilità per gli operatori economici, è opportuno che le variazioni di ogni tipo di autorizzazione all'immissione in commercio siano soggette a norme armonizzate.

(95) I termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale possono essere modificati dopo il suo rilascio. Sebbene gli elementi fondamentali di una variazione siano stabiliti nella presente direttiva, alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di integrare tali elementi stabilendo ulteriori elementi necessari, di adeguare il sistema al progresso scientifico e tecnologico, compresa la digitalizzazione, e di garantire che siano evitati oneri amministrativi superflui sia per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti.

(96) I progressi scientifici e tecnologici nell'analisi dei dati e nell'infrastruttura dei dati forniscono un sostegno prezioso allo sviluppo, all'autorizzazione e alla sorveglianza dei medicinali. La trasformazione digitale ha inciso sul processo decisionale normativo, rendendolo maggiormente basato sui dati e moltiplicando le possibilità di accesso alle evidenze da parte delle autorità di regolamentazione durante l'intero ciclo di vita di un medicinale. La presente direttiva riconosce la capacità delle autorità competenti degli Stati membri di accedere ai dati presentati e di analizzarli, indipendentemente dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Su tale base, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere l'iniziativa di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto nel caso in cui nuovi dati sull'efficacia o sulla sicurezza incidano sul rapporto rischi/benefici di un medicinale.

(97) L'accesso ai dati sui singoli pazienti provenienti da studi clinici in formato strutturato che consenta di effettuare analisi statistiche è utile per aiutare le autorità di

regolamentazione a comprendere le evidenze presentate e per orientare il processo decisionale normativo sul rapporto rischi/benefici di un medicinale. L'introduzione di tale possibilità nella legislazione è importante per consentire ulteriormente valutazioni del rapporto rischi/benefici basate sui dati in tutte le fasi del ciclo di vita di un medicinale. La presente direttiva conferisce pertanto alle autorità competenti degli Stati membri il potere di richiedere tali dati nell'ambito della valutazione delle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e delle domande dopo l'autorizzazione. Vista la natura sensibile dei dati sanitari, le autorità competenti dovrebbero salvaguardare le loro operazioni di trattamento e garantire che esse avvengano nel rispetto dei principi in materia di protezione dei dati quali i principi di liceità, correttezza, trasparenza, limitazione della finalità, minimizzazione dei dati, esattezza, limitazione della conservazione, integrità e riservatezza. Se il trattamento di dati personali è necessario ai fini della presente direttiva, tale trattamento dovrebbe avvenire conformemente al diritto dell'Unione in materia di protezione dei dati personali. Qualsiasi trattamento di dati personali a norma della presente direttiva dovrebbe aver luogo conformemente ai regolamenti (UE) 2016/679[21] e (UE) 2018/1725[22] del Parlamento europeo e del Consiglio.

(98) Le norme relative alla farmacovigilanza sono necessarie per la tutela della sanità pubblica al fine di prevenire, rilevare e valutare le reazioni avverse ai medicinali immessi in commercio nell'Unione, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio.

(99) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali in uso occorre assicurare il costante adeguamento dei sistemi di farmacovigilanza nell'Unione per tenere conto del progresso scientifico e tecnico.

(100) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni e della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.

(101) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali in commercio nell'Unione è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.

(102) È nell'interesse dell'Unione garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.

(103) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere responsabili in modo proattivo di una farmacovigilanza continua in relazione ai medicinali che immettono in commercio.

---

21 Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) (GU L 119 del 4.5.2016, pag. 1).

22 Regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE (GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39).

(104) L'uso dei coloranti nei medicinali per uso umano e veterinario è attualmente disciplinato dalla direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[23] e limitato a quelli autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo agli additivi alimentari[24], le cui specifiche sono stabilite nel regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione[25]. Gli usi degli eccipienti diversi dai coloranti nei medicinali sono soggetti alle norme dell'Unione in materia di medicinali e sono valutati nell'ambito del profilo rischi/benefici complessivo di un medicinale.

(105) L'esperienza ha dimostrato la necessità di mantenere in una certa misura il principio dell'uso nei medicinali dei coloranti autorizzati come additivi alimentari. È tuttavia opportuno prevedere anche una valutazione specifica dell'uso del colorante nei medicinali quando un additivo alimentare è depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari. Pertanto, in questo caso specifico, l'EMA dovrebbe effettuare la propria valutazione per l'uso del colorante nei medicinali, tenendo conto del parere dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e delle evidenze scientifiche sottostanti, nonché di eventuali evidenze scientifiche supplementari e prestando particolare attenzione all'uso nei medicinali. L'EMA dovrebbe essere inoltre competente per il seguito di qualsiasi evidenza scientifica relativa ai coloranti riservati unicamente a uso medico specifico. È pertanto opportuno abrogare la direttiva 2009/35/CE.

(106) Per quanto riguarda la sorveglianza e le ispezioni, la fabbricazione e l'importazione di materiali di partenza o di prodotti intermedi e anche di eccipienti funzionali sono soggette a vigilanza a causa dell'azione accessoria di questi ultimi rispetto alla sostanza attiva e del loro possibile impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali.

(107) Lo scopo principale delle normative sulla fabbricazione e sulla distribuzione dei medicinali dovrebbe essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica.

(108) Si dovrebbe garantire che, negli Stati membri, la sorveglianza e il controllo della fabbricazione e della distribuzione di medicinali siano effettuati da rappresentanti ufficiali dell'autorità competente che soddisfano condizioni minime di qualificazione.

(109) Vi possono essere casi in cui le fasi di fabbricazione o di sperimentazione dei medicinali devono aver luogo in siti vicini ai pazienti, ad esempio per i medicinali per terapie avanzate con un breve periodo di validità. In tali casi queste fasi di fabbricazione o di sperimentazione potrebbero dover essere decentrate in più siti per raggiungere pazienti in tutta l'Unione. Quando sono decentrate, le fasi di fabbricazione o di sperimentazione dovrebbero essere effettuate sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale autorizzato. I siti decentrati non dovrebbero richiedere un'autorizzazione alla fabbricazione distinta da quella rilasciata al sito centrale pertinente, ma dovrebbero essere registrati dall'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato. Nel caso di medicinali contenenti, costituiti

---

23 Direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (GU L 109 del 30.4.2009, pag. 10).

24 Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli additivi alimentari (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 16).

25 Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1).

da o derivati da sostanze di origine umana autologhe, i siti decentrati devono essere registrati come enti SoHO quali definiti nel [regolamento sulle sostanze di origine umana] e a norma di tale atto per le attività di riesame e valutazione dell'idoneità dei donatori, controllo dei donatori e raccolta, o soltanto per la raccolta nel caso di prodotti fabbricati per uso autologo.

(110) È opportuno garantire la qualità dei medicinali fabbricati o disponibili nell'Unione esigendo che le sostanze attive che li compongono soddisfino i principi relativi alle buone prassi di fabbricazione per tali medicinali. È risultato necessario rafforzare le disposizioni dell'Unione in materia di ispezioni e creare una banca dati dell'Unione sui risultati di tali ispezioni.

(111) La verifica del rispetto degli obblighi di legge in materia di fabbricazione, distribuzione e uso dei medicinali da parte dei soggetti pertinenti attraverso un sistema di sorveglianza è di fondamentale importanza per garantire che gli obiettivi della presente direttiva siano conseguiti in maniera efficace. Pertanto, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero avere la facoltà di effettuare ispezioni in loco o a distanza, nel contesto del sistema di sorveglianza in tutte le fasi della fabbricazione, della distribuzione e dell'uso dei medicinali o delle sostanze attive, e di basarsi sui risultati delle ispezioni condotte da autorità competenti di paesi terzi fidati. Per mantenere l'efficacia delle ispezioni, le autorità competenti dovrebbero avere la possibilità di effettuare ispezioni congiunte e, laddove necessario, anche ispezioni senza preavviso.

(112) La frequenza dei controlli dovrebbe essere stabilita dalle autorità competenti tenendo conto del rischio e del livello di conformità previsto in diverse situazioni. Tale approccio dovrebbe permettere alle autorità competenti di destinare le risorse a situazioni in cui il rischio è più elevato. In alcuni casi il sistema di sorveglianza dovrebbe essere applicato a prescindere dal livello del rischio o della sospetta non conformità, ad esempio prima del rilascio di un'autorizzazione alla fabbricazione.

(113) Nel contesto della procedura per la certificazione dell'idoneità rispetto alle monografie della farmacopea europea (*Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia*), la direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, istituita dal Consiglio d'Europa, verifica mediante ispezioni se i dati presentati dal richiedente confermano l'idoneità delle monografie a controllare la purezza chimica, la qualità microbiologica e il rischio di TSE (se del caso). Detta direzione verifica altresì se la fabbricazione è conforme alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive. A seconda dell'esito dell'ispezione, la direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute o lo Stato membro che partecipa all'ispezione rilascia un certificato di conformità o di non conformità alle buone prassi di fabbricazione.

(114) È opportuno che ciascuna impresa che fabbrica o importa medicinali istituisca un meccanismo atto ad assicurare che tutte le informazioni comunicate su un dato medicinale siano conformi alle condizioni di impiego approvate.

(115) Le condizioni che disciplinano la fornitura di medicinali al pubblico dovrebbero essere armonizzate.

(116) A tale riguardo una persona che si sposti all'interno dell'Unione ha il diritto di portare con sé una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti per il proprio uso personale. Dovrebbe essere parimenti possibile ad una persona stabilita in uno Stato

membro farsi inviare da un altro Stato membro una quantità ragionevole di medicinali destinati al proprio uso personale.

(117) In forza del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] alcuni medicinali sono soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio dell'Unione. In tale ambito è necessario stabilire il regime di prescrizione dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione all'immissione in commercio dell'Unione. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali saranno prese le decisioni dell'Unione.

(118) È pertanto opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi al regime di prescrizione dei medicinali nell'Unione o nello Stato membro interessato, ispirandosi ai principi già definiti a questo proposito dal Consiglio d'Europa nonché ai lavori di armonizzazione svolti nell'ambito delle Nazioni Unite per quanto riguarda gli stupefacenti e le sostanze psicotrope (convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961 e convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971).

(119) Numerose operazioni di distribuzione all'ingrosso dei medicinali possono interessare simultaneamente diversi Stati membri.

(120) È opportuno esercitare un controllo lungo tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nell'Unione fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate. Le disposizioni che dovrebbero essere adottate a tale scopo agevoleranno notevolmente il ritiro dal mercato di prodotti difettosi e consentiranno di lottare in modo più efficace contro i prodotti contraffatti.

(121) Qualsiasi persona che partecipi alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali dovrebbe essere titolare di un'autorizzazione specifica. È opportuno dispensare da questa autorizzazione i farmacisti e le persone che sono autorizzate a fornire medicinali al pubblico e si limitano a tale attività. Al fine di garantire il controllo di tutta la catena di distribuzione dei medicinali, è tuttavia necessario che i farmacisti e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico tengano registri nei quali siano riportate le transazioni relative ai prodotti in entrata.

(122) L'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere soggetta a determinate condizioni fondamentali ed è responsabilità dello Stato membro interessato verificarne il rispetto. Ogni Stato membro deve riconoscere le autorizzazioni rilasciate dagli altri Stati membri.

(123) Taluni Stati membri impongono determinati obblighi di servizio pubblico ai grossisti che forniscono medicinali ai farmacisti ed alle persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico. Gli Stati membri in questione dovrebbero poter continuare ad applicare tali obblighi ai grossisti stabiliti nel loro territorio. Essi dovrebbero altresì poterli applicare ai grossisti degli altri Stati membri, purché non impongano obblighi più rigorosi di quelli che impongono ai propri grossisti e sempreché tali obblighi risultino giustificati da motivi di tutela della sanità pubblica e siano proporzionati all'obiettivo cui si riferisce tale tutela.

(124) È opportuno stabilire norme relative alle modalità secondo cui deve essere realizzata l'etichettatura e redatto il foglietto illustrativo.

(125) Le disposizioni relative alle informazioni fornite ai pazienti dovrebbero garantire un livello elevato di tutela dei consumatori, così da permettere un impiego corretto dei medicinali sulla base di informazioni complete e comprensibili.

(126) L'immissione in commercio dei medicinali la cui etichettatura ed il cui foglietto illustrativo siano realizzati conformemente alla presente direttiva non dovrebbe essere vietata od impedita per motivi connessi all'etichettatura o al foglietto illustrativo.

(127) L'uso di possibilità elettroniche e tecnologiche diverse dai foglietti illustrativi cartacei può facilitare l'accesso ai medicinali e la loro distribuzione e dovrebbe sempre garantire a tutti i pazienti informazioni di qualità uguale o migliore rispetto alla forma cartacea delle informazioni sul prodotto.

(128) Gli Stati membri presentano livelli diversi di alfabetizzazione digitale e di accesso a internet. Inoltre le esigenze di pazienti ed operatori sanitari possono differire. È pertanto necessario che gli Stati membri dispongano di discrezionalità in merito all'adozione di misure che consentono la fornitura elettronica di informazioni sui prodotti, garantendo nel contempo che nessun paziente sia lasciato indietro, tenendo conto delle esigenze delle diverse categorie di età e dei diversi livelli di alfabetizzazione digitale della popolazione e garantendo che le informazioni sui prodotti siano facilmente accessibili a tutti i pazienti. Gli Stati membri dovrebbero consentire progressivamente la possibilità di informazioni elettroniche sui prodotti, garantendo nel contempo il pieno rispetto delle norme in materia di protezione dei dati personali, e aderire alle norme armonizzate elaborate a livello UE.

(129) Qualora decidano che il foglietto illustrativo dovrebbe essere messo a disposizione, in linea di principio, soltanto per via elettronica, gli Stati membri dovrebbero garantire altresì che una versione cartacea di tale foglietto sia messa a disposizione dei pazienti su richiesta e senza costi aggiuntivi. Essi dovrebbero inoltre garantire che le informazioni in formato digitale siano facilmente accessibili a tutti i pazienti, ad esempio inserendo nel confezionamento secondario del prodotto un codice a barre leggibile digitalmente, che indirizzerebbe il paziente alla versione elettronica del foglietto illustrativo.

(130) L'uso di confezioni multilingue può essere uno strumento per l'accesso ai medicinali, in particolare per i mercati di piccole dimensioni e nei casi di emergenze di sanità pubblica. Qualora siano utilizzate confezioni multilingue, gli Stati membri possono consentire l'uso sull'etichetta e sul foglietto illustrativo di una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multilingue è commercializzata.

(131) Al fine di garantire un livello elevato di trasparenza del sostegno pubblico alla ricerca e allo sviluppo di medicinali, la comunicazione del contributo pubblico allo sviluppo di un determinato medicinale dovrebbe essere obbligatoria per tutti i medicinali. Tuttavia, data la difficoltà pratica di individuare le modalità con cui gli strumenti di finanziamento pubblico indiretto, quali i vantaggi fiscali, hanno sostenuto un particolare prodotto, l'obbligo di comunicazione dovrebbe riguardare soltanto il sostegno finanziario pubblico diretto, quali le sovvenzioni dirette o i contratti diretti. Di conseguenza le disposizioni della presente direttiva garantiscono, fatte salve le norme sulla protezione dei dati riservati e personali, la trasparenza in merito a qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da qualsiasi autorità pubblica od organismo pubblico per lo svolgimento di attività di ricerca e sviluppo di medicinali.

(132) Per garantire l'esattezza delle informazioni messe a disposizione del pubblico dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le informazioni dichiarate devono essere sottoposte ad audit da parte di un revisore indipendente.

(133) Al fine di garantire una comunicazione armonizzata e coerente del contributo pubblico allo sviluppo di un determinato medicinale, la Commissione dovrebbe poter adottare atti di esecuzione per chiarire i principi e il formato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe rispettare quando comunica tali informazioni.

(134) La presente direttiva lascia impregiudicata l'applicazione delle misure adottate in forza della direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[26] o della direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[27]. Di conseguenza le disposizioni di cui alla presente direttiva relative alla pubblicità dei medicinali dovrebbero essere considerate, se del caso, una *lex specialis* in relazione alla direttiva 2005/29/CE.

(135) La pubblicità, anche di medicinali non soggetti a prescrizione medica, potrebbe influire sulla sanità pubblica e causare una distorsione della concorrenza. Pertanto, la pubblicità dei medicinali dovrebbe rispettare determinati criteri. Le persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali possono valutare in modo appropriato le informazioni fornite nella pubblicità grazie alla loro conoscenza, formazione ed esperienza. Per le persone che non sono in grado di valutare correttamente il rischio associato all'impiego dei medicinali, la pubblicità può indurre a un uso scorretto o a un consumo eccessivo dei medicinali, che può essere dannoso per la sanità pubblica. Dovrebbe pertanto essere vietata la pubblicità al pubblico di medicinali disponibili soltanto su prescrizione medica. Inoltre occorre vietare la distribuzione gratuita di campioni al pubblico per fini promozionali, nonché la televendita di medicinali a norma della direttiva 2010/13/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[28]. È opportuno prevedere la possibilità di offrire campioni gratuiti di medicinali, nel rispetto di determinati requisiti restrittivi, alle persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali affinché possano familiarizzarsi con le novità farmaceutiche ed acquisire esperienza circa il loro impiego.

(136) La pubblicità dei medicinali dovrebbe mirare a diffondere informazioni obiettive e imparziali sul medicinale. A tal fine, è espressamente vietato evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale o suggerire che il medicinale pubblicizzato potrebbe essere più sicuro o più efficace rispetto a un altro medicinale. Il confronto dei medicinali dovrebbe essere consentito soltanto se tali informazioni sono elencate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale oggetto di pubblicità. Tale divieto riguarda qualsiasi medicinale, anche biosimilare, e pertanto sarebbe fuorviante indicare nella pubblicità che un medicinale biosimilare non sarebbe intercambiabile con il medicinale biologico originale o con un altro biosimilare dello stesso medicinale biologico originale. Ulteriori norme rigorose in materia di pubblicità negativa e comparativa rispetto a medicinali concorrenti vieteranno dichiarazioni che possano indurre in errore le persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o fornirli.

---

[26] Direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, concernente la pubblicità ingannevole e comparativa (GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21).

[27] Direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 maggio 2005, relativa alle pratiche commerciali sleali tra imprese e consumatori nel mercato interno e che modifica la direttiva 84/450/CEE del Consiglio e le direttive 97/7/CE, 98/27/CE e 2002/65/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 2006/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ("direttiva sulle pratiche commerciali sleali") (GU L 149 dell'11.6.2005, pag. 22)**.**

[28] Direttiva 2010/13/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 marzo 2010, relativa al coordinamento di determinate disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri concernenti la fornitura di servizi di media audiovisivi (direttiva sui servizi di media audiovisivi) (GU L 95 del 15.4.2010, pag. 1).

(137) La diffusione di informazioni che incoraggino l'acquisto di medicinali dovrebbe essere considerata nel contesto della nozione di pubblicità dei medicinali, anche quando tali informazioni non si riferiscono a un medicinale specifico, bensì a medicinali non specificati.

(138) La pubblicità dei medicinali dovrebbe essere sottoposta a condizioni rigorose e ad un controllo adeguato ed efficace. In proposito, è opportuno ispirarsi ai meccanismi di controllo introdotti dalla direttiva 2006/114/CE.

(139) Gli informatori scientifici svolgono un ruolo importante nella promozione dei medicinali. È pertanto opportuno imporre loro alcuni obblighi, in particolare l'obbligo di consegnare alla persona visitata il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

(140) I "medicinali ad associazione" innovativi e gli altri medicinali sviluppati sono complessi per quanto concerne la loro composizione e somministrazione. Di conseguenza, oltre alle persone autorizzate a prescrivere medicinali, anche le persone autorizzate a somministrare medicinali devono avere familiarità con tutte le caratteristiche di tali medicinali, in particolare con la somministrazione e l'uso sicuri, comprese le istruzioni complete per i pazienti. A tale fine è altresì chiaramente consentito fornire informazioni sui medicinali soggetti a prescrizione medica alle persone autorizzate a somministrarli.

(141) È opportuno che le persone autorizzate a prescrivere, a somministrare o a fornire medicinali abbiano accesso a fonti di informazioni imparziali e obiettive sui medicinali disponibili sul mercato. Spetta, tuttavia, agli Stati membri prendere tutte le misure opportune a tal fine, in funzione della loro situazione particolare.

(142) Al fine di garantire che le informazioni sull'uso dei medicinali nei pazienti pediatrici siano adeguatamente prese in considerazione al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per i nuovi medicinali o quando si sviluppano indicazioni pediatriche di medicinali già autorizzati protetti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare è necessario introdurre l'obbligo di presentare i risultati degli studi effettuati presso la popolazione pediatrica conformemente ad un piano di indagine pediatrica approvato, oppure la prova dell'ottenimento di una deroga o un differimento, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oppure di una domanda riguardante una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione. Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego di un medicinale in pazienti pediatrici siano stati sviluppati correttamente, le autorità competenti responsabili dell'autorizzazione di un medicinale dovrebbero verificarne la conformità al piano di indagine pediatrica approvato e a eventuali deroghe e differimenti nella fase di convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

(143) Per fornire agli operatori sanitari e ai pazienti informazioni sull'uso sicuro ed efficace dei medicinali nella popolazione pediatrica, i risultati degli studi condotti conformemente a un piano di indagine pediatrica, indipendentemente dal fatto che sostengano o meno l'uso del medicinale nei pazienti pediatrici, e informazioni adeguate dovrebbero essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo. Nelle informazioni sul prodotto dovrebbero essere incluse anche le informazioni concernenti le deroghe. Qualora siano stati rispettati tutti i criteri del piano di indagine pediatrica, tale fatto andrebbe registrato nell'autorizzazione all'immissione in commercio e dovrebbe quindi costituire la base per la concessione dei premi alle imprese.

(144) I dati e le informazioni pertinenti raccolti mediante studi clinici condotti prima dell'introduzione nell'Unione di un regolamento sui medicinali per uso pediatrico e ricevuti dalle autorità competenti dovrebbero essere valutati senza indebito ritardo e presi in considerazione per l'eventuale variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti.

(145) È opportuno attribuire alla Commissione competenze di esecuzione al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione del presente regolamento. È altresì opportuno che tali competenze siano esercitate conformemente al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio[29].

(146) Data la necessità di ridurre i tempi complessivi di approvazione dei medicinali, il tempo che intercorre tra il parere del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e la decisione finale in merito a qualsiasi decisione della Commissione relativa ad autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, in particolare in materia di deferimenti, dovrebbe, in linea di principio, essere ridotto a 46 giorni.

(147) Sulla base del parere dell'Agenzia, la Commissione dovrebbe adottare una decisione in merito al deferimento mediante atti di esecuzione. In casi giustificati, la Commissione può rinviare il parere per un ulteriore esame o discostarsi nella sua decisione dal parere dell'Agenzia. Tenendo conto della necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti, è opportuno riconoscere che il presidente del comitato permanente per i medicinali per uso umano utilizzerà i meccanismi disponibili a norma del regolamento (UE) n. 182/2011 e in particolare la possibilità di ottenere il parere dei comitati con procedura scritta ed entro termini rapidi che, in linea di principio, non supereranno i 10 giorni di calendario.

(148) Alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di adottare le necessarie modifiche dell'allegato II al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnico.

(149) Al fine di integrare o modificare determinati elementi non essenziali della presente direttiva, è opportuno delegare alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 TFUE riguardo alla specificazione della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della sostanza attiva, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file della sostanza attiva e del relativo certificato, dell'accesso al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione; alla specificazione dei master file della qualità supplementari destinati a fornire informazioni su un componente di un medicinale, della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della qualità, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file della qualità e del relativo certificato e dell'accesso al master file della qualità e alla relativa relazione di valutazione; alla determinazione delle situazioni nelle quali possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione; alla specificazione delle categorie di medicinali cui potrebbe essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio soggetta a obblighi specifici e alla specificazione delle procedure e delle prescrizioni per il rilascio di tale autorizzazione all'immissione in commercio e per il suo rinnovo; alla specificazione delle esenzioni alle variazioni e delle categorie in cui le variazioni dovrebbero essere classificate e alla definizione

[29] Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione (GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13).

delle procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nonché alla specificazione delle condizioni e delle procedure per la cooperazione con paesi terzi e organizzazioni internazionali per l'esame delle domande relative a tali variazioni. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016[30]. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.

(150) La presente direttiva mira a consentire il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali e a garantire un livello elevato di protezione della salute umana nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e attività dell'Unione come stabilito all'articolo 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea.

(151) Poiché gli obiettivi della presente direttiva, vale a dire la fissazione di norme sui medicinali che garantiscano la tutela della sanità pubblica e dell'ambiente nonché il funzionamento del mercato interno, non possono essere conseguiti in misura sufficiente dagli Stati membri dato che norme nazionali determinerebbero una mancanza di armonizzazione, un accesso non paritario dei pazienti ai medicinali e ostacoli al mercato interno, ma, a motivo dei loro effetti, possono essere conseguiti meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea. La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tali obiettivi in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo.

(152) Conformemente alla dichiarazione politica comune del 28 settembre 2011 degli Stati membri e della Commissione sui documenti esplicativi[31], gli Stati membri si sono impegnati ad accompagnare, in casi giustificati, la notifica delle loro misure di recepimento con uno o più documenti che chiariscano il rapporto tra gli elementi costitutivi di una direttiva e le parti corrispondenti degli strumenti nazionali di recepimento. Per quanto riguarda la presente direttiva, il legislatore ritiene che la trasmissione di tali documenti sia giustificata,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Capo I:
oggetto, ambito di applicazione e definizioni

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

1. La presente direttiva stabilisce norme in materia di immissione in commercio, fabbricazione, importazione, esportazione, fornitura, distribuzione, farmacovigilanza, controllo e impiego di medicinali per uso umano.

30 GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.
31 GU C 369 del 17.12.2011, pag. 14.

2. La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio.

3. Oltre che ai prodotti di cui al paragrafo 2, il capo XI si applica anche ai materiali di partenza, alle sostanze attive, agli eccipienti e ai prodotti intermedi.

4. Nel caso in cui un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, rientri contemporaneamente nella definizione di "medicinale" e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa dell'Unione e vi sia un conflitto tra la presente direttiva e tale altra normativa dell'Unione, prevalgono le disposizioni della presente direttiva.

5. La presente direttiva non si applica:

   a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente ("formula magistrale");

   b) ai medicinali preparati in farmacia conformemente alla farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia ("formula officinale");

   c) ai medicinali sperimentali quali definiti all'articolo 2, punto 5), del regolamento (UE) n. 536/2014.

6. I medicinali di cui al paragrafo 5, lettera a), possono essere preparati in anticipo, in casi debitamente giustificati, da una farmacia che serve un ospedale, sulla base delle prescrizioni mediche stimate all'interno di tale ospedale per i sette giorni successivi.

7. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per sviluppare la produzione e l'uso di medicinali derivati da sostanze di origine umana provenienti da donazioni volontarie e non retribuite.

8. La presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati lasciano impregiudicata l'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di sostanze di origine umana o cellule animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da tali cellule animali o sostanze di origine umana, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione di cui sopra. Gli Stati membri comunicano alla Commissione le legislazioni nazionali in questione.

9. Le disposizioni della presente direttiva si applicano ferme restando le competenze delle autorità degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali o di inclusione dei medesimi nell'ambito di applicazione dei sistemi nazionali di assicurazione malattia, sulla base di condizioni sanitarie, economiche e sociali.

10. La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano quanto segue:

   a) la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi;

   b) l'uso di qualsiasi tipo specifico di sostanza di origine umana o di cellule animali, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione di cui sopra;

   c) la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da tali cellule animali o sostanze di origine umana, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione.

Articolo 2

Medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera

1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 1, soltanto il presente articolo si applica ai medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente alle prescrizioni di cui al paragrafo 3 e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente ("medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera").

2. La fabbricazione di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera è subordinata all'approvazione da parte dell'autorità competente dello Stato membro ("approvazione dell'esenzione ospedaliera"). Gli Stati membri notificano qualsiasi approvazione di questo tipo all'Agenzia, così come ogni loro modifica successiva.

   La domanda per l'approvazione dell'esenzione ospedaliera è presentata all'autorità competente dello Stato membro in cui è ubicato l'ospedale.

3. Gli Stati membri provvedono affinché i medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera soddisfino prescrizioni equivalenti alle buone prassi di fabbricazione e alla tracciabilità per i medicinali per terapie avanzate di cui, rispettivamente, agli articoli 5 e 15 del regolamento (CE) n. 1394/2007[32], nonché prescrizioni in materia di farmacovigilanza equivalenti a quelle previste a livello di Unione a norma del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

4. Gli Stati membri provvedono affinché i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera siano raccolti dal titolare dell'approvazione dell'esenzione ospedaliera e dallo stesso comunicati all'autorità competente dello Stato membro almeno una volta l'anno. L'autorità competente dello Stato membro riesamina tali dati e verifica la conformità dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera alle prescrizioni di cui al paragrafo 3.

5. Se un'approvazione dell'esenzione ospedaliera è revocata a causa di preoccupazioni in materia di sicurezza o efficacia, l'autorità competente degli Stati membri che l'ha approvata ne informa l'Agenzia e le autorità competenti degli altri Stati membri.

6. L'autorità competente dello Stato membro trasmette annualmente all'Agenzia i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un archivio di tali dati.

7. La Commissione adotta atti di esecuzione al fine di specificare quanto segue:

   a) i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera di cui al paragrafo 1, secondo comma, comprese le evidenze relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera ai fini dell'approvazione in questione e di successive modifiche;

   b) il formato per la raccolta e comunicazione dei dati di cui al paragrafo 4;

---

[32] Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 1).

c) le modalità per lo scambio di conoscenze tra i titolari delle approvazioni dell'esenzione ospedaliera all'interno dello stesso Stato membro o di Stati membri diversi;

d) le modalità per la preparazione e l'uso di medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera su base non ripetitiva.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

8. L'Agenzia presenta alla Commissione una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle approvazioni delle esenzioni ospedaliere sulla base dei contributi degli Stati membri e dei dati di cui al paragrafo 4. La prima relazione è presentata tre anni dopo [OP: inserire la data: 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e le successive ogni cinque anni.

Articolo 3

Eccezioni in determinate circostanze

1. Per rispondere ad esigenze speciali, uno Stato membro può escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, preparati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità. Tuttavia in tal caso gli Stati membri incoraggiano gli operatori sanitari e i pazienti a comunicare i dati sulla sicurezza dell'uso di tali prodotti all'autorità competente dello Stato membro conformemente all'articolo 97.

   Per gli allergeni forniti a norma del presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro possono chiedere la presentazione di informazioni pertinenti conformemente all'allegato II.

2. Fatto salvo l'articolo 30 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente l'uso e la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

3. Gli Stati membri assicurano che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. Tali disposizioni si applicano indipendentemente dal rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata.

4. Il paragrafo 3 non incide sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi di cui alla [direttiva 85/374/CEE del Consiglio[33] – OP: sostituire il riferimento con quello del nuovo strumento di cui al documento COM(2022) 495 in seguito all'adozione].

[33] Direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi (GU L 210 del 7.8.1985, pag. 29).

Articolo 4

Definizioni

1. Ai fini della presente direttiva si applicano le definizioni seguenti:

   1) "medicinale": qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che soddisfi almeno una delle condizioni seguenti:

      a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o

      b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

   2) "sostanza": ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

      a) umana, come: tessuti e cellule, sangue umano, secrezioni umane e derivati del sangue umano;

      b) animale, come: animali interi, organi animali e loro parti, tessuti e cellule animali, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, sangue animale e suoi derivati;

      c) vegetale, come: piante, comprese le alghe, parti di piante, secrezioni ed essudati vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

      d) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

      e) microrganismi, come: batteri, virus e protozoi;

      f) funghi, compresi i microfunghi (lievito);

   3) "sostanza attiva": qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche ovvero a stabilire una diagnosi medica;

   4) "materiale di partenza": qualsiasi materia dalla quale è fabbricata o estratta una sostanza attiva;

   5) "eccipiente": qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva;

   6) "eccipiente funzionale": un eccipiente che contribuisce o migliora le prestazioni di un medicinale o svolge un'azione accessoria a quella della sostanza attiva, ma che non fornisce di per sé un contributo terapeutico;

   7) "medicinale per terapia avanzata": un medicinale per terapia avanzata quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007;

   8) "allergene": qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante;

9) "autorità competenti": l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri;

10) "Agenzia": l'Agenzia europea per i medicinali;

11) "non clinico": uno studio o una prova in vitro, in silico o in chemico, o una prova in vivo non eseguita su esseri umani, concernente l'indagine sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale. Tali prove possono comprendere saggi semplici e complessi basati su cellule umane, sistemi microfisiologici, compresi organi su chip (*organ-on-chip*), modellizzazione computerizzata, altri metodi di prova basati sulla biologia umana o non umana e prove su animali;

12) "medicinale di riferimento": un medicinale che è o è stato autorizzato nell'Unione a norma dell'articolo 5, conformemente all'articolo 6;

13) "medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento;

14) "medicinale biologico": un medicinale la cui sostanza attiva è prodotta o estratta da una fonte biologica e che, a causa della sua complessità, può richiedere per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di prove fisico-chimico-biologiche, insieme alla relativa strategia di controllo;

15) "lettera di accesso": un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, attestante che tali dati possono essere utilizzati a vantaggio di terzi da un'autorità competente o dalla Commissione ai fini della presente direttiva;

16) "medicinale ad associazione fissa": un medicinale costituito da un'associazione di sostanze attive, destinato ad essere immesso in commercio come un'unica forma farmaceutica;

17) "confezione multimedicinale": una confezione che contiene più di un medicinale con un unico nome di fantasia e destinata ad essere utilizzata in un trattamento medico, quando i singoli medicinali contenuti nella confezione sono somministrati contemporaneamente o in sequenza a scopo medico;

18) "radiofarmaco": qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico;

19) "generatore di radionuclidi": qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui è prodotto un radionuclide discendente che è quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

20) "kit": qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;

21) "precursore di radionuclidi": qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

22) "antimicrobico": qualsiasi medicinale con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzato per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali e gli antimicotici;

23) "combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico": una combinazione di un medicinale con un dispositivo medico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, se:

   a) i due elementi costituiscono un prodotto integrato e l'azione del medicinale è principale e non accessoria a quella del dispositivo medico; o

   b) il medicinale è destinato ad essere somministrato dal dispositivo medico e i due sono immessi in commercio in modo tale da costituire un unico prodotto integrato destinato esclusivamente ad essere utilizzato nella combinazione in questione e il dispositivo medico non è riutilizzabile;

24) "medicinale combinato per terapia avanzata": un medicinale per terapia avanzata combinata quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007, anche quando un medicinale di terapia genica costituisce parte di un medicinale combinato per terapia avanzata;

25) "medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico": un medicinale presentato in una confezione con un dispositivo medico o da utilizzare con un dispositivo medico specifico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, e menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;

26) "combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico": una combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico (quale definito dal regolamento (UE) 2017/745) in cui i due elementi sono destinati ad essere utilizzati in una data combinazione conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

27) "medicinale immunologico":

   a) qualsiasi vaccino o allergene; o

   b) qualsiasi medicinale costituito da tossine o sieri utilizzato allo scopo di indurre un'immunità passiva o diagnosticare lo stato di immunità;

28) "vaccino": qualsiasi medicinale destinato a generare una risposta immunitaria per la prevenzione, compresa la profilassi in seguito ad esposizione, e per il trattamento di malattie causate da un agente infettivo;

29) "medicinale di terapia genica": un medicinale, ad eccezione dei vaccini contro le malattie infettive, contenente o costituito da:

   a) una sostanza o un'associazione di sostanze destinata a modificare il genoma ospite in modo specifico per sequenza oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tale modifica; o

   b) un acido nucleico ricombinante o sintetico utilizzato negli esseri umani o somministrato agli esseri umani al fine di regolare, sostituire o aggiungere una sequenza genetica che ne medi l'effetto mediante trascrizione o traduzione del materiale genetico trasferito oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tali modifiche;

30) "medicinale di terapia cellulare somatica": un medicinale biologico avente le caratteristiche seguenti:

   a) contiene o è costituito da cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le

funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o è costituito da cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;

b) è presentato come avente proprietà atte a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato negli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.

Ai fini della lettera a), le manipolazioni elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007 non sono in particolare da considerare manipolazioni rilevanti;

31) "medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dai medicinali per terapie avanzate": qualsiasi medicinale contenente, costituito da o derivato da una sostanza di origine umana (SoHO), quale definita nel regolamento [regolamento sulle sostanze di origine umana], diversa da tessuti e cellule, che sia di coerenza standardizzata e sia preparato mediante:

a) un metodo che comporta un processo industriale comprendente la messa in comune di donazioni; o

b) un procedimento che estrae un principio attivo dalla sostanza di origine umana o trasforma la sostanza di origine umana modificandone le proprietà intrinseche;

32) "piano di gestione del rischio": una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;

33) "valutazione del rischio ambientale": la valutazione del rischio per l'ambiente o del rischio per la sanità pubblica derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente a seguito dell'uso e dello smaltimento dello stesso e l'individuazione di misure di prevenzione, limitazione e attenuazione del rischio. Per i medicinali aventi una modalità d'azione antimicrobica, la valutazione del rischio ambientale comprende anche una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento di tale medicinale;

34) "resistenza antimicrobica": capacità di un microrganismo di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di agente antimicrobico generalmente sufficiente a inibire o uccidere tale microrganismo;

35) "rischi connessi all'utilizzo del medicinale": ogni rischio

a) connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la sanità pubblica;

b) di effetti indesiderati per l'ambiente posti dal medicinale;

c) di effetti indesiderati per la sanità pubblica dovuti al rilascio del medicinale nell'ambiente, compresa la resistenza antimicrobica;

36) "master file della sostanza attiva": un documento contenente una descrizione particolareggiata del processo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e del processo di convalida, preparato come documento distinto dal fabbricante della sostanza attiva;

37) "piano di indagine pediatrica": un programma di ricerca e sviluppo che mira a garantire che siano generati i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale può essere autorizzato per il trattamento della popolazione pediatrica;

38) "popolazione pediatrica": la parte della popolazione dalla nascita ai 18 anni;

39) "prescrizione medica": ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;

40) "abuso di medicinali": l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psicologico;

41) "rapporto rischi/benefici": una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi di cui al punto 35), lettera a);

42) "rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio": la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentare quest'ultimo nello Stato membro interessato;

43) "foglietto illustrativo": informazioni destinate all'utilizzatore che accompagnano il medicinale;

44) "confezionamento secondario": il confezionamento in cui è collocato il confezionamento primario;

45) "confezionamento primario": il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;

46) "etichettatura": le informazioni riportate sul confezionamento primario o sul confezionamento secondario;

47) "denominazione del medicinale": la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

48) "denominazione comune": la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per una sostanza attiva;

49) "dosaggio del medicinale": il tenore in sostanze attive di un medicinale, espresso in quantità per unità posologica, per unità di volume o per unità di peso in funzione della forma farmaceutica;;

50) "medicinale falsificato": qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione circa:

    a) la sua identità, compresi il confezionamento e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, o il relativo dosaggio;

    b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

    c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati.

La presente definizione non comprende i difetti di qualità non intenzionali e non concerne le violazioni dei diritti di proprietà intellettuale;

51) "emergenza di sanità pubblica": un'emergenza di sanità pubblica riconosciuta a livello dell'Unione dalla Commissione a norma dell'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio[34];

52) "soggetto che non esercita un'attività economica": qualsiasi persona fisica o giuridica che non esercita un'attività economica e che:

a) non è un'impresa o non è controllata da un'impresa; e

b) non ha concluso alcun accordo con un'impresa in merito alla sponsorizzazione o alla partecipazione allo sviluppo del medicinale;

53) "microimprese e piccole e medie imprese": le microimprese e le piccole e medie imprese quali definite all'articolo 2 della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione[35];

54) "variazione" o "variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio": qualsiasi modifica

a) dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 6, paragrafo 2, agli articoli da 9 a 14, all'articolo 62, all'allegato I e all'allegato II della presente direttiva e all'articolo 6 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]; o

b) dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto;

55) "studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione": qualsiasi studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un pericolo per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio;

56) "sistema di farmacovigilanza": un sistema usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel capo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischi/benefici;

57) "master file del sistema di farmacovigilanza": una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati;

58) "sistema di gestione del rischio": l'insieme delle attività e degli interventi di farmacovigilanza mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare

---

34 Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag. 26).

35 Raccomandazione della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese (GU L 124 del 20.5.2003, pag. 36).

i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;

59) "reazione avversa": la reazione nociva e non voluta ad un medicinale;

60) "reazione avversa grave": la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

61) "reazione avversa inattesa": la reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

62) "medicinale omeopatico": un medicinale preparato a partire da ceppi omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri;

63) "medicinale tradizionale di origine vegetale": medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui all'articolo 134, paragrafo 1;

64) "medicinale di origine vegetale": ogni medicinale che contenga esclusivamente come principi attivi una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;

65) "sostanze vegetali": tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata o allo stato fresco; inoltre taluni essudati che non sono stati sottoposti a un trattamento specifico sono anch'essi considerati sostanze vegetali. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);

66) "preparazioni vegetali": preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione, compresi le sostanze vegetali triturate o polverizzate, le tinture, gli estratti, gli oli essenziali, i succhi ottenuti per spremitura e gli essudati lavorati;

67) "medicinale tradizionale di origine vegetale corrispondente": un medicinale tradizionale di origine vegetale che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale tradizionale di origine vegetale oggetto della richiesta;

68) "distribuzione all'ingrosso di medicinali": qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, con o senza scopo di lucro, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato;

69) "brokeraggio di medicinali": qualsiasi attività in relazione con la vendita o l'acquisto di medicinali, a eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non

includa la gestione materiale e che consista nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica;

70) "obbligo di servizio pubblico": l'obbligo di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare le definizioni di cui al paragrafo 1, punti da 2) a 6), punto 8), punto 14) e punti da 16) a 31), alla luce del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale senza estendere l'ambito di applicazione delle definizioni stesse.

Capo II
Prescrizioni per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 5

Autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Un medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro soltanto se ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio dalle autorità competenti di uno Stato membro rilasciata a norma del capo III ("autorizzazione all'immissione in commercio nazionale") oppure se ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] ("autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata").

2. Quando è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale a norma del paragrafo 1, ogni sviluppo concernente il medicinale oggetto di tale autorizzazione come indicazioni terapeutiche, dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione e presentazioni aggiuntivi, nonché le variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione sono parimenti autorizzati ai sensi del paragrafo 1 o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli da 9 a 12, anche per quanto concerne la scadenza del periodo di protezione normativa dei dati per le domande che utilizzano un medicinale di riferimento.

Articolo 6

Prescrizioni generali per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico è presentata

all'autorità competente interessata in un formato comune. L'Agenzia mette a disposizione tale formato previa consultazione degli Stati membri.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene le informazioni e i documenti elencati nell'allegato I, presentati conformemente all'allegato II.

3. I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e non cliniche e degli studi clinici di cui all'allegato I sono accompagnati da riassunti dettagliati conformemente all'articolo 7 e corroborati da dati grezzi.

4. Il sistema di gestione del rischio di cui all'allegato I è proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

5. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non autorizzato nell'Unione al momento dell'entrata in vigore della presente direttiva e di indicazioni terapeutiche nuove, tra cui indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove di medicinali autorizzati protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con lo strumento nuovo una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare, comprende uno degli elementi seguenti:

   a) i risultati di tutti gli studi eseguiti e i dettagli di tutte le informazioni raccolte conformemente al piano di indagine pediatrica approvato;

   b) una decisione dell'Agenzia che concede una deroga per un prodotto specifico a norma dell'articolo 75, paragrafo 1, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

   c) una decisione dell'Agenzia che concede una deroga per classe a norma dell'articolo 75, paragrafo 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

   d) una decisione dell'Agenzia che concede un differimento a norma dell'articolo 81 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

   e) una decisione dell'Agenzia, adottata in consultazione con la Commissione a norma dell'articolo 83 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], di derogare temporaneamente alla disposizione di cui alle lettere da a) a d) in caso di emergenze sanitarie.

   I documenti presentati conformemente alle lettere da a) a d) coprono, nell'insieme, tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica.

6. Le disposizioni di cui al paragrafo 5 non si applicano ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 9, 11, 13, degli articoli da 125 a 141 e ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 10 e 12 che non sono protetti né da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], né da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare.

7. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che il principio della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento della sperimentazione animale per fini scientifici è stato applicato conformemente alla direttiva 2010/63/UE per quanto concerne gli studi sugli animali condotti a sostegno della domanda.

Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non effettua sperimentazioni animali qualora siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale.

Articolo 7

Verifica di esperti

1. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio provvede affinché i riassunti dettagliati di cui all'articolo 6, paragrafo 3, prima di essere presentati alle autorità competenti, siano elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali. Le qualifiche tecniche o professionali degli esperti sono specificate in un breve curriculum vitae.

2. Gli esperti di cui al paragrafo 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 13, conformemente alle prescrizioni di cui all'allegato II.

Articolo 8

Medicinali fabbricati al di fuori dell'Unione

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché:

a) le autorità competenti degli Stati membri si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'allegato I, o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nelle informazioni che accompagnano la domanda conformemente all'allegato I;

b) le autorità competenti degli Stati membri possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, in casi giustificati, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso, le verifiche delle autorità competenti degli Stati membri sono effettuate anche nello stabilimento indicato.

SEZIONE 2

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER DOMANDE SEMPLIFICATE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Articolo 9

Domande relative a medicinali generici

1. In deroga all'articolo 6, paragrafo 2, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico non è tenuto a fornire alle autorità competenti i risultati delle prove non cliniche e degli studi clinici se è dimostrata l'equivalenza del medicinale generico con il medicinale di riferimento.

2. Al fine di dimostrare l'equivalenza di cui al paragrafo 1, il richiedente presenta alle autorità competenti studi di equivalenza, o una giustificazione del motivo per cui tali studi non sono stati effettuati, e dimostra che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti stabiliti negli opportuni orientamenti dettagliati.

3. Il paragrafo 1 si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda relativa al medicinale generico. Il

tal caso il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda, l'autorità competente dell'altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, a qualsiasi altra documentazione pertinente.

Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate costituire la medesima forma farmaceutica.

4. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza o all'efficacia. In tali casi il richiedente presenta informazioni supplementari per dimostrare che i vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva non presentano differenze significative per quanto concerne tali proprietà.

5. In caso di differenza significativa per quanto riguarda le proprietà di cui al paragrafo 4, il richiedente presenta informazioni supplementari allo scopo di dimostrare la sicurezza o l'efficacia dei vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva autorizzata del medicinale di riferimento in una domanda a norma dell'articolo 10.

Articolo 10

Domande relative a medicinali ibridi

Nei casi in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico o presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento, i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza ed efficacia del medicinale ibrido.

Articolo 11

Domande relative a medicinali biosimilari

Per un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento ("medicinale biosimilare"), alle autorità competenti sono forniti i risultati di prove e studi di comparabilità adeguati. Il tipo e la quantità di dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato II e i relativi orientamenti dettagliati. I risultati di altre prove e altri studi contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non sono forniti.

Articolo 12

Domande relative a medicinali bioibridi

Nei casi in cui un medicinale biosimilare presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale biologico di riferimento ("medicinale bioibrido"), i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in

commercio del medicinale biologico di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza o efficacia del medicinale biosimilare.

Articolo 13

Domande basate sui dati bibliografici

Nei casi in cui per la sostanza attiva del medicinale interessato non è o non è stato autorizzato alcun medicinale di riferimento, il richiedente, in deroga all'articolo 6, paragrafo 2, non è tenuto a fornire i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben noto nell'Unione da almeno 10 anni per il medesimo uso terapeutico e la medesima via di somministrazione e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato II. In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti da dati bibliografici appropriati sotto forma di letteratura scientifica.

Articolo 14

Domande basate sul consenso

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione può, mediante una lettera di accesso, consentire che sia fatto ricorso alla documentazione di cui all'articolo 6, paragrafo 2, per l'esame di una domanda successiva relativa ad altri medicinali con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

SEZIONE 3

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER LE DOMANDE PER TALUNE CATEGORIE DI MEDICINALI

Articolo 15

Medicinale ad associazione fissa, tecnologie di piattaforma e confezioni multimedicinale

1. Se giustificato a fini terapeutici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata per un medicinale ad associazione fissa.

2. Se giustificato a fini terapeutici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata, in circostanze eccezionali, per un medicinale composto da un componente fisso e da un componente variabile predefinito al fine di affrontare, se del caso, varianti diverse di un agente infettivo o, se necessario, adattare il medicinale alle caratteristiche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti ("tecnologia di piattaforma").

   Il richiedente che intende presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale chiede preventivamente l'accordo sulla presentazione di tale domanda da parte dell'autorità competente interessata.

3. Se giustificato da motivi di sanità pubblica e quando le sostanze attive non possono essere combinate all'interno di un medicinale ad associazione fissa, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata, in circostanze eccezionali, a una confezione multimedicinale.

Il richiedente che intende presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale chiede preventivamente l'accordo sulla presentazione di tale domanda da parte dell'autorità competente interessata

Articolo 16

Radiofarmaci

1. È necessaria un'autorizzazione all'immissione in commercio per i generatori di radionuclidi, i kit e i precursori di radionuclidi, fatto salvo il caso in cui siano utilizzati come materiali di partenza, sostanze attive o intermedi di radiofarmaci oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 5, paragrafo 1.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio non è richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati, a norma della legislazione nazionale, ad usare tali radiofarmaci, in un centro sanitario autorizzato e solo a partire da generatori di radionuclidi, kit o precursori di radionuclidi autorizzati.

Articolo 17

Antimicrobici

1. Se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda un antimicrobico, oltre alle informazioni di cui all'articolo 6, essa contiene quanto segue:

   a) un piano di *stewardship* antimicrobica di cui all'allegato I;

   b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 69 ed elencati nell'allegato I.

2. L'autorità competente può imporre obblighi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se ritiene insoddisfacenti le misure di attenuazione del rischio contenute nel piano di *stewardship* antimicrobica.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che le dimensioni della confezione dell'antimicrobico corrispondano alla posologia e alla durata abituali del trattamento.

Articolo 18

Combinazioni integrate di medicinali con dispositivi medici

1. Per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione integrata del medicinale con il dispositivo medico.

   Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, le autorità competenti valutano il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico.

2. Per quanto riguarda la sicurezza e le prestazioni della parte costituita dal dispositivo medico della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, si

applicano i pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico comprende la documentazione a sostegno della conformità della parte costituita dal dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui al paragrafo 2 conformemente all'allegato II, compresa, se del caso, la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.

4. Nella valutazione della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico in questione, le autorità competenti riconoscono i risultati della valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo medico di tale combinazione integrata ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico di cui al paragrafo 1.

Articolo 19

Medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico

1. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale, tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico.

   Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, del medicinale di cui al primo comma, le autorità competenti valutano il rapporto rischi/benefici di tale medicinale, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico.

2. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il dispositivo medico soddisfa le prescrizioni di cui al regolamento (UE) 2017/745.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico comprende la documentazione a sostegno della conformità del dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui al paragrafo 2 conformemente all'allegato II, compresa, se del caso, la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.

4. Nella valutazione del medicinale di cui al paragrafo 1, l'autorità competente riconosce i risultati della valutazione della conformità del dispositivo medico interessato ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici del medicinale di cui al paragrafo 1, tenendo conto dell'uso del medicinale con il dispositivo medico.

6. Se l'azione del medicinale non è accessoria a quella del dispositivo medico, il medicinale è conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al regolamento (UE) 2017/745.

In tal caso il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, su richiesta delle autorità competenti, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio dopo l'autorizzazione del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Articolo 20

Combinazioni di medicinali con prodotti diversi da dispositivi medici

1. Per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione del medicinale e di tale prodotto diverso da un dispositivo medico.

Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, l'autorità competente valuta il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme all'altro prodotto.

2. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al prodotto diverso dal dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso dai dispositivi medici, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale con il prodotto di cui al paragrafo 1.

SEZIONE 4

PRESCRIZIONI SPECIFICHE RELATIVE AL FASCICOLO

Articolo 21

Piano di gestione del rischio

Il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 non è tenuto a presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e purché l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda.

Articolo 22

Valutazione del rischio ambientale e altre informazioni ambientali

1. Nell'elaborare la valutazione del rischio ambientale da presentare a norma dell'articolo 6, paragrafo 2, il richiedente tiene conto degli orientamenti scientifici sulla valutazione del rischio ambientale dei medicinali per uso umano di cui al paragrafo 6 o fornisce tempestivamente all'Agenzia o, se del caso, all'autorità competente dello Stato membro interessato, i motivi di eventuali scostamenti rispetto

agli orientamenti scientifici. Se disponibili, il richiedente tiene conto delle valutazioni del rischio ambientale esistenti realizzate ai sensi di altre normative dell'Unione.

2. La valutazione del rischio ambientale indica se il medicinale o uno dei suoi principi o dei suoi altri componenti è una delle sostanze seguenti secondo i criteri di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008:

   a) una sostanza persistente, bioaccumulabile e tossica (PBT);

   b) una sostanza molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB);

   c) una sostanza persistente, mobile e tossica (PMT), molto persistente e molto mobile (vPvM);

   oppure se si tratta di agenti attivi sul sistema endocrino.

3. Il richiedente include inoltre nella valutazione del rischio ambientale misure di attenuazione del rischio per evitare o, qualora ciò non sia possibile, limitare le emissioni nell'aria, nell'acqua e nel suolo degli inquinanti elencati nelle direttive 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE e 2010/75/UE. Il richiedente fornisce una spiegazione dettagliata del fatto che le misure di attenuazione proposte sono adeguate e sufficienti ad affrontare i rischi individuati per l'ambiente.

4. La valutazione del rischio ambientale per gli antimicrobici comprende una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto all'intera catena di approvvigionamento e fabbricazione all'interno e all'esterno dell'Unione nonché all'uso e allo smaltimento dell'antimicrobico tenendo conto, se del caso, delle norme internazionali esistenti che hanno stabilito concentrazioni prevedibili prive di effetti (PNEC) specifiche per gli antibiotici.

5. L'Agenzia elabora orientamenti scientifici conformemente all'articolo 138 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di specificare i dettagli tecnici relativi ai requisiti per la valutazione del rischio ambientale per i medicinali per uso umano. Se del caso, l'Agenzia consulta l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea dell'ambiente (AEA) in merito all'elaborazione di tali orientamenti scientifici.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna la valutazione del rischio ambientale con informazioni nuove senza indebito ritardo e lo comunica alle pertinenti autorità competenti, a norma dell'articolo 90, paragrafo 2, qualora informazioni nuove relative ai criteri di valutazione di cui all'articolo 29 diventino disponibili e possano portare a una modifica delle conclusioni della valutazione del rischio ambientale. L'aggiornamento comprende tutte le informazioni pertinenti provenienti dal monitoraggio ambientale, compreso il monitoraggio a norma della direttiva 2000/60/CE, da studi di ecotossicità, da valutazioni del rischio nuove o aggiornate ai sensi di altre normative dell'Unione, di cui al paragrafo 1, e da dati sull'esposizione ambientale.

   Per una valutazione del rischio ambientale condotta prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], l'autorità competente chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare detta valutazione se sono state individuate informazioni mancanti per medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente.

7. Per i medicinali di cui agli articoli da 9 a 12, il richiedente può fare riferimento agli studi di valutazioni del rischio ambientale condotti per il medicinale di riferimento al momento dell'elaborazione della valutazione del rischio ambientale.

Articolo 23

Valutazione del rischio ambientale di medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005

1. Entro il [OP: inserire la data = 30 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] l'Agenzia, previa consultazione delle autorità competenti degli Stati membri, dell'ECHA, dell'EFSA e dell'AEA, istituisce un programma per la valutazione del rischio ambientale da presentare conformemente all'articolo 22 per i medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005 che non sono stati sottoposti ad alcuna valutazione del rischio ambientale e che l'Agenzia ha individuato come potenzialmente dannosi per l'ambiente conformemente al paragrafo 2.

   L'Agenzia rende tale programma accessibile al pubblico.

2. L'Agenzia stabilisce i criteri scientifici per l'individuazione dei medicinali come potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la definizione dell'ordine di priorità della relativa valutazione del rischio ambientale, utilizzando un approccio basato sul rischio. A tal fine, l'Agenzia può chiedere ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio la presentazione di dati o informazioni pertinenti.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali individuati nel programma di cui al paragrafo 1 presentano la valutazione del rischio ambientale all'Agenzia. L'Agenzia rende pubblico l'esito dell'esame di tale valutazione, compresi i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Qualora nel programma di cui al paragrafo 1 siano stati individuati più medicinali contenenti la medesima sostanza attiva e che si prevede presentino i medesimi rischi per l'ambiente, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia incoraggiano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio a condurre studi congiunti per la valutazione del rischio ambientale, al fine di ridurre al minimo la duplicazione non necessaria di dati e del ricorso ad animali.

Articolo 24

Sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale relative ai dati sulle sostanze attive delle valutazioni del rischio ambientale

1. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri, istituisce un sistema di riesame, basato sulle sostanze attive, dei dati delle valutazioni del rischio ambientale ("monografie di valutazione del rischio ambientale") per i medicinali autorizzati. Una monografia di valutazione del rischio ambientale comprende una serie completa di dati fisico-chimici, dati sul destino e dati sugli effetti sulla base di una valutazione di un'autorità competente.

2. L'istituzione del sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale si fonda su una definizione dell'ordine di priorità delle sostanze attive basata sul rischio.

3. Nell'elaborazione della monografia di valutazione del rischio ambientale di cui al paragrafo 1, l'Agenzia può chiedere informazioni, studi e dati alle autorità competenti degli Stati membri e ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri, conduce un progetto pilota di prova di concetto delle monografie di valutazione del rischio ambientale da completare entro tre anni dall'entrata in vigore della presente direttiva.

5. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 e sulla base dei risultati di un progetto pilota di prova di concetto di cui al paragrafo 4, per integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

   a) il contenuto e il formato delle monografie di valutazione del rischio ambientale;

   b) le procedure per l'adozione e l'aggiornamento delle monografie di valutazione del rischio ambientale;

   c) le procedure per la presentazione delle informazioni, degli studi e dei dati di cui al paragrafo 3;

   d) i criteri di definizione dell'ordine di priorità basata sul rischio per la selezione e la definizione dell'ordine di priorità di cui al paragrafo 2;

   e) il ricorso a monografie di valutazione del rischio ambientale nel contesto di domande nuove di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali a sostegno della relativa valutazione del rischio ambientale.

Articolo 25

Certificato del master file della sostanza attiva

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva chimica di un medicinale richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva, su un certificato del master file della sostanza attiva rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo ("certificato del master file della sostanza attiva") o su un certificato attestante che la qualità della sostanza attiva in questione è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea.

   I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della sostanza attiva.

2. L'Agenzia può rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva nei casi in cui i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva.

   Al fine di ottenere un certificato del master file della sostanza attiva, la domanda è presentata all'Agenzia. Il richiedente di un certificato del master file della sostanza attiva dimostra che la sostanza attiva in questione non è già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva. L'Agenzia esamina la domanda e, in caso di esito positivo, rilascia il certificato valido in tutta l'Unione. Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la domanda di certificato del master file della sostanza attiva può essere presentata nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale corrispondente.

   L'Agenzia istituisce un archivio dei master file delle sostanze attive, delle loro relazioni di valutazione e dei relativi certificati e garantisce la protezione dei dati

personali. L'Agenzia assicura che le autorità competenti dello Stato membro interessato abbiano accesso all'archivio.

3. Il master file della sostanza attiva e il relativo certificato contengono tutte le informazioni richieste all'allegato II sulla sostanza attiva.

4. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva è il fabbricante della sostanza attiva.

5. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva tiene aggiornato detto master file in considerazione del progresso scientifico e tecnologico e introduce le modifiche necessarie per garantire che la sostanza attiva sia fabbricata e controllata secondo metodi scientifici generalmente accettati.

6. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante della sostanza per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della sostanza attiva o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della sostanza attiva o la loro conformità alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive di cui all'articolo 160.

   Se il fabbricante di una sostanza attiva rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della sostanza attiva.

7. Se il titolare del certificato del master file della sostanza attiva non adempie gli obblighi di cui ai paragrafi 5 e 6, l'Agenzia può sospendere o ritirare il certificato e le autorità competenti degli Stati membri possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale che si basa su tale certificato o adottare misure destinate a vietare la fornitura del medicinale che si basa su tale certificato.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale rilasciata sulla base di un certificato del master file della sostanza attiva resta competente e responsabile per tale medicinale.

9. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

   a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva;

   b) le norme per l'esame di una domanda di certificato del master file della sostanza attiva e per il rilascio del certificato;

   c) le norme per la messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file delle sostanze attive;

   d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della sostanza attiva e al certificato del master file della sostanza attiva;

   e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione;

   f) le norme relative all'accesso al master file della sostanza attiva e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della sostanza attiva.

Articolo 26

Master file della qualità supplementari

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva diversa da una sostanza attiva chimica o relativi ad altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della qualità supplementare, su un certificato del master file della qualità supplementare rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo ("certificato del master file della qualità supplementare") o su un certificato attestante che la qualità di tale sostanza è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea.

   I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un certificato del master file della qualità supplementare soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della qualità supplementare.

2. L'articolo 25, paragrafi da 1 a 5 e paragrafi 7 e 8, si applica mutatis mutandis anche alla certificazione dei master file della qualità supplementari.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando:

   a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva;

   b) i master file della qualità supplementari per i quali può essere utilizzato un certificato al fine di fornire informazioni specifiche sulla qualità di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale;

   c) le norme per l'esame delle domande di messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file della qualità supplementari;

   d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della qualità supplementare e al relativo certificato;

   e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della qualità supplementare e alla relativa relazione di valutazione;

   f) le norme relative all'accesso al master file della qualità supplementare e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della qualità supplementare.

4. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della qualità supplementare o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della qualità.

   Se il fabbricante di detta sostanza rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della qualità supplementare.

Articolo 27

Eccipienti

1. Il richiedente fornisce informazioni sugli eccipienti utilizzati in un medicinale conformemente alle prescrizioni di cui all'allegato II.

   Gli eccipienti sono esaminati dalle autorità competenti come parte del medicinale.

2. I coloranti sono utilizzati nei medicinali soltanto se figurano in uno degli elenchi seguenti:

   a) l'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati di cui all'allegato II, parte B, tabella 1, del regolamento (CE) n. 1333/2008 e sono conformi ai criteri di purezza e alle specifiche di cui al regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione;

   b) l'elenco istituito dalla Commissione a norma del paragrafo 3.

3. La Commissione può stabilire un elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali diversi da quelli inclusi nell'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati.

   La Commissione, se del caso sulla base di un parere dell'Agenzia, adotta una decisione sull'eventuale aggiunta del colorante in questione all'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al primo comma.

   Un colorante può essere aggiunto all'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali soltanto se detto colorante è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati.

   Se del caso, l'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali comprende i criteri di purezza, le specifiche o le restrizioni applicabili ai coloranti inclusi in tale elenco.

   L'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali è stabilito mediante atti di esecuzione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

4. Se un colorante utilizzato nei medicinali è depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati, sulla base del parere scientifico dell'EFSA, l'Agenzia, su richiesta della Commissione o di propria iniziativa, emette senza indebito ritardo un parere scientifico sull'uso del colorante in questione nei medicinali, tenendo conto, se pertinente, del parere dell'EFSA. Il parere dell'Agenzia è adottato dal comitato per i medicinali per uso umano.

   L'Agenzia trasmette senza indebito ritardo alla Commissione il proprio parere scientifico sull'uso del colorante nei medicinali unitamente a una relazione sulla valutazione.

   Sulla base del parere dell'Agenzia e senza indebito ritardo, la Commissione decide se il colorante in questione può essere utilizzato nei medicinali e, se del caso, lo inserisce nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al paragrafo 3.

5. Se un colorante è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati per motivi che non richiedono un parere dell'EFSA, la Commissione decide in merito all'uso del colorante in questione nei medicinali e, se del caso, lo inserisce nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al paragrafo 3. In tali casi la Commissione può chiedere il parere dell'Agenzia.

6. Un colorante che è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati può comunque essere utilizzato come colorante nei medicinali fino a quando la Commissione non adotta la decisione in merito all'inclusione del colorante nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali a norma del paragrafo 3.

7. I paragrafi da 2 a 6 si applicano anche ai coloranti utilizzati nei medicinali veterinari quali definiti all'articolo 4, punto 1), del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio[36].

SEZIONE 5

PRESCRIZIONI ADATTATE RELATIVE AL FASCICOLO

Articolo 28

Quadri adattati a causa delle caratteristiche o dei metodi inerenti al medicinale

1. I medicinali che figurano nell'elenco di cui all'allegato VII sono soggetti a prescrizioni scientifiche o normative specifiche dovute alle caratteristiche o ai metodi inerenti al medicinale, quando:

   a) non è possibile valutare adeguatamente il medicinale o la categoria di medicinali applicando le prescrizioni applicabili a causa di sfide scientifiche o normative derivanti dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale; e

   b) le caratteristiche o i metodi incidono positivamente sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale o della categoria di medicinale o forniscono un contributo importante all'accesso dei pazienti o alle cure prestate ai pazienti.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare l'allegato VII al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per integrare la presente direttiva stabilendo:

   a) norme dettagliate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e la sorveglianza dei medicinali di cui al paragrafo 1;

   b) la documentazione tecnica che i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui al paragrafo 1 devono presentare.

4. Le norme dettagliate di cui al paragrafo 3, lettera a), sono proporzionate al rischio e all'impatto associati. Tali norme possono comportare prescrizioni adattate, rafforzate, soggette a deroga o differite. Qualsiasi deroga o differimento è limitato alla misura strettamente necessaria, proporzionata e debitamente giustificata dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale ed è periodicamente riesaminato e valutato. Oltre alle norme dettagliate di cui paragrafo 3, lettera a), si applicano tutte le altre norme stabilite nella presente direttiva.

5. Fino all'adozione di norme dettagliate per medicinali specifici elencati nell'allegato VII a norma del paragrafo 3, una domanda di autorizzazione all'immissione in

[36] Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE.

commercio del medicinale in questione può essere presentata conformemente all'articolo 6, paragrafo 2.

6. Nell'adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione tiene conto di tutte le informazioni disponibili risultanti da uno spazio di sperimentazione normativa istituito a norma dell'articolo 115 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Capo III
Procedure per le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 29

Esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Per esaminare una domanda presentata a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14, l'autorità competente dello Stato membro:

   a) verifica la conformità delle informazioni e dei documenti presentati a sostegno della domanda all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14 ("convalida") ed esamina se le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli da 43 a 45 sono soddisfatte;

   b) può sottoporre il medicinale, i relativi materiali di partenza o i relativi componenti e, se necessario, i prodotti intermedi o altri suoi elementi, al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro per accertarsi che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante del medicinale e descritti nelle informazioni che accompagnano la domanda conformemente all'allegato I siano soddisfacenti;

   c) può, se del caso, esigere che il richiedente integri le informazioni che accompagnano la domanda in relazione agli elementi di cui all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14;

   d) può prendere in considerazione e decidere in base a ulteriori evidenze disponibili, indipendentemente dai dati presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Quando l'autorità competente dello Stato membro si avvale della facoltà di cui al primo comma, lettera c), i termini di cui all'articolo 30 sono sospesi finché non siano stati fornite le informazioni supplementari richieste oppure per il tempo concesso al richiedente per fornire spiegazioni verbali o scritte.

3. Qualora l'autorità competente dello Stato membro ritenga che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia incompleta o contenga carenze critiche che possono impedire la valutazione del medicinale, essa ne informa il richiedente e fissa un termine per la presentazione delle informazioni e della

documentazione mancanti. Se il richiedente non fornisce le informazioni e la documentazione mancanti entro il termine fissato, la domanda è considerata ritirata.

4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda.

   L'autorità competente dello Stato membro riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro informa il richiedente di conseguenza e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro, la domanda si considera ritirata.

Articolo 30

Durata dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché la procedura per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale si concluda al massimo entro 180 giorni dalla presentazione di una domanda valida a decorrere dalla data della convalida della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 31

Tipi di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali possono essere rilasciate conformemente alle procedure di cui all'articolo 32 ("procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio"), agli articoli 33 e 34 ("procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale") o agli articoli 35 e 36 ("procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali").

SEZIONE 2

AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO VALIDE IN UN UNICO STATO MEMBRO

Articolo 32

Procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente all'articolo 6, paragrafo 2, nel quadro di una procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata all'autorità competente nello Stato membro in cui è richiesta detta autorizzazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro interessato esamina la domanda conformemente agli articoli 29 e 30 e rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli da 43 a 45 e alle disposizioni nazionali applicabili.

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata ai sensi della procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio è valida esclusivamente nello Stato membro dell'autorità competente che l'ha rilasciata.

SEZIONE 3

AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO VALIDE IN VARI STATI MEMBRI

Articolo 33

Ambito di applicazione della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in più Stati membri per lo stesso medicinale è presentata alle autorità competenti degli Stati membri in cui è richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Le autorità competenti degli Stati membri interessati esaminano le domande conformemente agli articoli 29, 30 e 34 e rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli da 43 a 45.

3. Qualora un'autorità competente di uno Stato membro rilevi che un'altra domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale è all'esame dell'autorità competente di un altro Stato membro, l'autorità competente dello Stato membro interessato rifiuta di esaminare la domanda e informa il richiedente che si applicano le disposizioni di cui agli articoli 35 e 36.

4. Quando sono informate che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, le autorità competenti degli Stati membri respingono la domanda fatto salvo il caso in cui sia stata presentata a norma delle disposizioni di cui agli articoli 35 a 36.

5. Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sono valide esclusivamente negli Stati membri delle autorità competenti che le hanno rilasciate.

Articolo 34

Procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in più Stati membri per il medesimo medicinale nel contesto della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, un richiedente presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata su un fascicolo identico all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente, affinché prepari una relazione di valutazione del medicinale conformemente all'articolo 43, paragrafo 5, e agisca conformemente alla presente sezione ("Stato membro di riferimento per la procedura decentrata"), nonché alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene:

a) le informazioni e i documenti di cui all'articolo 6, agli articoli da 9 a 14 e all'articolo 62;

b) un elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.

3. Al momento della presentazione della domanda il richiedente informa tutte le autorità competenti di tutti gli Stati membri in merito a detta domanda. L'autorità competente di uno Stato membro può chiedere, per giustificati motivi di sanità pubblica, di unirsi alla procedura e informa il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata della richiesta in questione entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo la domanda alle autorità competenti degli Stati membri che si uniscono alla procedura.

4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza il richiedente e le autorità competenti degli Stati membri interessati e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata, la domanda si considera ritirata.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza le autorità competenti degli Stati membri interessati e il richiedente.

5. Entro 120 giorni dalla convalida della domanda, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata prepara una relazione di valutazione, un riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e li invia agli Stati membri interessati e al richiedente.

6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, le autorità competenti degli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata constata l'accordo di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza.

7. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati nei quali è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adottano una decisione conformemente agli articoli da 43 a 45 e in conformità con la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati.

SEZIONE 4

MUTUO RICONOSCIMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALI

Articolo 35

Ambito di applicazione della procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, rilasciata a norma degli articoli da 43 a 45 e in conformità con l'articolo 32, è presentata alle autorità competenti di altri Stati membri secondo la procedura di cui all'articolo 36.

Articolo 36

Procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

1. Una domanda di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio, rilasciata a norma degli articoli da 43 a 45 e conformemente all'articolo 32, in più Stati membri per il medesimo medicinale è presentata all'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio ("Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento") e alle autorità competenti degli Stati membri interessati in cui il richiedente chiede di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

2. La domanda comprende un elenco degli Stati membri interessati dalla stessa.

3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento respinge una domanda di mutuo riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale entro un anno dal rilascio di tale autorizzazione all'immissione in commercio, fatto salvo il caso in cui l'autorità competente dello Stato membro informi l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento del proprio interesse per il medicinale in questione.

4. Il richiedente informa le autorità competenti di tutti gli Stati membri della sua domanda al momento della sua presentazione. L'autorità competente di uno Stato membro può chiedere, per giustificati motivi di sanità pubblica, di unirsi alla procedura e informa il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento della richiesta in questione entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo la domanda alle autorità competenti degli Stati membri che si uniscono alla procedura.

5. Se le autorità competenti degli Stati membri interessati lo richiedono, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chiede all'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento di aggiornare la relazione di valutazione redatta in merito al medicinale interessato dalla domanda. In tal caso lo Stato membro di riferimento aggiorna la relazione di valutazione entro 90 giorni dalla convalida della domanda. Se le autorità competenti degli Stati membri

interessati non richiedono l'aggiornamento della relazione di valutazione, lo Stato membro di riferimento fornisce la relazione di valutazione entro 30 giorni.

6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, le autorità competenti degli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

7. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento constata l'accordo di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

8. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati nei quali è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adottano una decisione conformemente agli articoli da 43 a 45 e in conformità con la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati.

SEZIONE 5

COORDINAMENTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALE

Articolo 37

Gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento

1. È istituito un gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ("gruppo di coordinamento") ai fini seguenti:

   a) l'esame di tutte le questioni concernenti un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui alle sezioni 3, 4 e 5 del presente capo e all'articolo 95;

   b) l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, a norma degli articoli 108, 110, 112, 116 e 121;

   c) l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, a norma dell'articolo 93, paragrafo 1.

   Nell'esercizio dei suoi compiti di farmacovigilanza di cui al primo comma, lettera b), compresi l'approvazione dei sistemi di gestione del rischio e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 149 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

2. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.

Nell'adempimento dei loro compiti, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si basano sulle risorse scientifiche e normative disponibili presso le autorità competenti degli Stati membri. Ogni autorità competente di uno Stato membro vigila sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati.

L'articolo 147 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.

3. L'Agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento in questione. Il gruppo di coordinamento adotta il proprio regolamento interno, che entra in vigore previo parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è messo a disposizione del pubblico.

4. Il direttore esecutivo dell'Agenzia o il rappresentante di detto direttore 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 autorità competenti degli Stati membri, compresi gli organi consultivi coinvolti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Salvo altrimenti disposto nella presente direttiva, i rappresentati degli Stati membri in seno al gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere una posizione di consenso sulle misure da adottare. Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento prevale.

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

Articolo 38

Posizioni divergenti degli Stati membri nel contesto delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento

1. Se, entro il termine di cui all'articolo 34, paragrafo 6, o all'articolo 36, paragrafo 6, gli Stati membri sono in disaccordo tra loro in merito alla possibilità di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi legati a un rischio potenziale grave per la sanità pubblica, gli Stati membri in disaccordo interessati forniscono una spiegazione approfondita dei punti di disaccordo e delle motivazioni della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente. Gli elementi di disaccordo sono comunicati senza indebito ritardo al gruppo di coordinamento.

2. Gli orientamenti che devono essere adottati dalla Commissione definiscono un rischio potenziale grave per la sanità pubblica.

3. Nel gruppo di coordinamento, tutti gli Stati membri in disaccordo interessati si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione degli elementi di disaccordo gli Stati membri raggiungono un accordo per consenso, lo Stato membro di riferimento constata l'accordo, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza. Si applica la procedura di cui all'articolo 34, paragrafo 7, o all'articolo 36, paragrafo 8.

4. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso entro il termine di 60 giorni di cui al paragrafo 3, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

5. Nel caso previsto dal paragrafo 4, gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, autorizzare il medicinale senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 41. In tal caso il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale non pregiudica l'esito di tale procedura.

Articolo 39

Procedura di deferimento delle decisioni divergenti degli Stati membri

Se in relazione a un determinato medicinale sono state presentate domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14, e se gli Stati membri hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, alla variazione, sospensione o revoca della stessa o al riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'autorità competente dello Stato membro, la Commissione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può deferire la questione al comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

Articolo 40

Armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali dei medicinali in tutta l'Unione, ogni anno le autorità competenti degli Stati membri trasmettono al gruppo di coordinamento di cui all'articolo 37 un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

2. Tenendo conto delle proposte presentate dalle autorità competenti di tutti gli Stati membri, il gruppo di coordinamento stabilisce un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto e trasmette detto elenco alla Commissione.

3. La Commissione o l'autorità competente di uno Stato membro, d'intesa con l'Agenzia e tenendo conto del parere delle parti interessate, può deferire la questione relativa all'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali in questione al comitato per i medicinali per uso umano ai fini dell'applicazione della procedura di cui agli articoli 41 e 42.

Articolo 41

Valutazione scientifica da parte del comitato per i medicinali per uso umano nel contesto di una procedura di deferimento

1. Nei casi in cui è fatto riferimento alla procedura di cui al presente articolo, il comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 148 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] esamina la questione ed emette un parere motivato entro 60 giorni dalla data in cui la questione gli è stata sottoposta.

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato per i medicinali per uso umano a norma degli articoli 39, 40 e 95, tale periodo può essere prorogato dal comitato per i medicinali per uso umano per un ulteriore termine massimo di 90 giorni.

Su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve.

2. Per esaminare la questione, il comitato per i medicinali per uso umano designa uno dei propri membri come relatore. Il comitato può inoltre nominare esperti indipendenti per una consulenza su questioni specifiche. All'atto della nomina degli esperti, il comitato per i medicinali per uso umano definisce i loro compiti e specifica il termine per l'espletamento di tali compiti.

3. Prima di emettere un parere, il comitato per i medicinali per uso umano dà al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di presentare spiegazioni scritte o orali, entro un termine precisato dal comitato stesso.

Il parere del comitato per i medicinali per uso umano è corredato di un riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo.

Se necessario, il comitato per i medicinali per uso umano può invitare altre persone a fornire informazioni riguardanti la questione all'esame oppure prendere in considerazione un'audizione pubblica.

L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 163 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Il comitato per i medicinali per uso umano può sospendere il decorso dei termini di cui al paragrafo 1 per consentire al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di preparare le sue spiegazioni.

4. L'Agenzia informa senza indebito ritardo il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se dal parere del comitato per i medicinali per uso umano risulta che:

a) la domanda non è conforme ai criteri per un'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 62 deve essere modificato;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere rilasciata a determinate condizioni, considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, inclusa la farmacovigilanza;

d) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, modificata o revocata;

e) il medicinale soddisfa le condizioni di cui all'articolo 83 per quanto concerne i medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta.

Entro 12 giorni dal ricevimento del parere, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso egli

trasmette all'Agenzia le motivazioni dettagliate della sua domanda entro 60 giorni dal ricevimento del parere.

Nei 60 giorni successivi al ricevimento delle motivazioni della domanda, il comitato per i medicinali per uso umano riesamina il proprio parere a norma dell'articolo 12, paragrafo 2, terzo comma, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte con tale riesame sono allegate alla relazione di valutazione di cui all'articolo 12, paragrafo 2, terzo comma, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

5. Nei 12 giorni successivi all'adozione l'Agenzia trasmette il parere definitivo del comitato per i medicinali per uso umano alle autorità competenti degli Stati membri, alla Commissione e al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente a una relazione che illustra la valutazione del medicinale e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

Se il parere è favorevole al rilascio o alla conferma di un'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in oggetto, al parere definitivo sono allegati i documenti seguenti:

a) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 62;

b) l'elenco dettagliato di eventuali condizioni alle quali è soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del paragrafo 4, primo comma, lettera c);

c) l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

d) l'etichettatura e il foglietto illustrativo.

Articolo 42

Decisione della Commissione

1. Entro 12 giorni dal ricevimento del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione presenta al comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 214, paragrafo 1, un progetto di decisione relativa alla domanda sulla base delle prescrizioni di cui alla presente direttiva.

In casi debitamente giustificati, la Commissione può rinviare il parere all'Agenzia per un supplemento d'esame.

Se il progetto di decisione prevede il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, esso include i documenti di cui all'articolo 41, paragrafo 5, secondo comma.

Se un progetto di decisione differisce dal parere dell'Agenzia, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata delle ragioni delle differenze.

La Commissione tramette il progetto di decisione alle autorità competenti degli Stati membri nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva entro i 12 giorni successivi al ricevimento del parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafi 2 e 3.

3. Se uno Stato membro solleva importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell'Agenzia, la Commissione può rinviare la domanda all'Agenzia per un supplemento d'esame. In tal caso le procedure di cui ai paragrafi 1 e 2 iniziano nuovamente una volta ricevuta la risposta dell'Agenzia.

4. La decisione di cui al paragrafo 2 è inviata a tutti gli Stati membri e inoltrata a titolo informativo al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento adottano una decisione di rilascio o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione di cui al paragrafo 2 entro 30 giorni dalla notificazione. Nella decisione di rilascio, sospensione, revoca o variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri fanno riferimento alla decisione adottata a norma del paragrafo 2. Essi ne informano l'Agenzia.

5. Se la portata della procedura avviata a norma dell'articolo 95 comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata a norma dell'articolo 95, paragrafo 2, terzo comma, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di variazione, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate conformemente al presente articolo.

SEZIONE 6

RISULTATI DELL'ESAME DI UNA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALE

Articolo 43

Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Quando rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente di uno Stato membro informa il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo, dell'etichettatura e delle eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 44 e 45, come pure degli eventuali termini per l'adempimento di dette condizioni.

2. Le autorità competenti degli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché le informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto siano conformi a quelle accettate al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente.

3. Le autorità competenti degli Stati membri rendono accessibile al pubblico, senza indebito ritardo, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale unitamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto, al foglietto illustrativo e ad eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 44 e 45, nonché a eventuali obblighi imposti successivamente a norma dell'articolo 87, come pure agli eventuali termini per l'adempimento di tali condizioni e obblighi, per ciascun medicinale da esse autorizzato.

4. L'autorità competente dello Stato membro può prendere in considerazione e decidere in base a ulteriori evidenze disponibili, indipendentemente dai dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Su tale base, il riassunto

delle caratteristiche del prodotto è aggiornato qualora le evidenze supplementari incidano sul rapporto rischi/benefici di un medicinale.

5. Le autorità competenti degli Stati membri redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche e non cliniche e degli studi clinici e per quanto riguarda il sistema di gestione del rischio, la valutazione del rischio ambientale e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato.

6. Le autorità competenti degli Stati membri mettono a disposizione del pubblico, senza indebito ritardo, la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni di natura commerciale a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione terapeutica richiesta.

7. La relazione di valutazione pubblica di cui al paragrafo 5 contiene una sintesi redatta in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.

Articolo 44

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale soggetta a condizioni

1. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle condizioni seguenti:

   a) adottare determinate misure per garantire l'utilizzo sicuro del medicinale da includere nel sistema di gestione del rischio;

   b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

   c) rispettare obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione delle sospette reazioni avverse più rigorosi di quelli di cui al capo IX;

   d) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

   e) assicurare l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza;

   f) effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medicinale;

   g) nel caso di medicinali per i quali vi sia un'incertezza sostanziale quanto al rapporto tra gli endpoint surrogati e l'esito previsto per la salute, se opportuno e pertinente ai fini del rapporto rischi/benefici, comprovare obbligatoriamente il beneficio clinico dopo l'autorizzazione;

   h) effettuare studi per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora sia necessario esaminare ulteriormente le preoccupazioni individuate o potenziali in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dopo l'immissione in commercio del medicinale;

   i) condurre studi dopo l'autorizzazione al fine di migliorare l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

   j) se opportuno, effettuare studi di convalida specifici di un medicinale al fine di sostituire i metodi di controllo basati sugli animali con metodi di controllo non basati sugli animali.

L'obbligo di effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione di cui al primo comma, lettera f), si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 88.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce i termini per l'adempimento delle condizioni di cui al paragrafo 1, primo comma, qualora necessario.

Articolo 45

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in circostanze eccezionali

1. In circostanze eccezionali in cui, in una domanda a norma dell'articolo 6 per un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale o in una domanda a norma dell'articolo 92 per un'indicazione terapeutica nuova di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, il richiedente non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, in deroga all'articolo 6, l'autorità competente dello Stato membro può concedere un'autorizzazione a norma dell'articolo 43, nel rispetto di condizioni specifiche, qualora siano soddisfatte le prescrizioni seguenti:

   a) il richiedente ha dimostrato, nel fascicolo della domanda, che esistono ragioni oggettive e verificabili per non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, sulla base delle motivazioni di cui all'allegato II;

   b) fatta eccezione per i dati di cui alla lettera a), il fascicolo della domanda è completo e soddisfa tutte le prescrizioni della presente direttiva;

   c) condizioni specifiche sono incluse nella decisione delle autorità competenti degli Stati membri, in particolare per garantire la sicurezza del medicinale e per garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifichi alle autorità competenti degli Stati membri qualsiasi incidente relativo al suo uso e, se necessario, adotti le misure appropriate.

2. Il mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata e la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sono collegati alla nuova valutazione delle condizioni di cui al paragrafo 1 dopo due anni dalla data in cui la nuova indicazione terapeutica è stata autorizzata o è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio e, successivamente, secondo una frequenza basata sul rischio che le autorità competenti dello Stato membro devono stabilire ed è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Tale nuova valutazione è effettuata sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali.

Articolo 46

Validità e rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Fatto salvo il paragrafo 4, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valida per un periodo illimitato.

   In deroga al primo comma, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, è valida per cinque anni ed è soggetta a rinnovo a norma del paragrafo 2.

In deroga al primo comma, un'autorità competente dello Stato membro può decidere, al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, per motivi oggettivi e debitamente giustificati connessi alla sicurezza del medicinale, di limitare la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a cinque anni.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare una domanda di rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma del paragrafo 1, secondo o terzo comma. Tale domanda è presentata almeno nove mesi prima che l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale cessi di essere valida.

3. Una volta presentata la domanda di rinnovo entro il termine di cui al paragrafo 2, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rimane valida fino all'adozione di una decisione da parte dell'autorità competente dello Stato membro.

4. L'autorità competente dello Stato membro può rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici. Una volta rinnovata, l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida per un periodo illimitato.

Articolo 47

Rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è rifiutata se, verificate le informazioni e i documenti presentati a norma dell'articolo 6 e nel rispetto delle prescrizioni specifiche di cui agli articoli da 9 a 14, si ritiene che:

   a) il rapporto rischi/benefici non sia considerato favorevole;

   b) il richiedente non abbia dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;

   c) il medicinale non presenti la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

   d) la valutazione del rischio ambientale sia incompleta o non sufficientemente documentata dal richiedente o se i rischi individuati nella valutazione del rischio ambientale non sono stati affrontati in misura sufficiente dal richiedente;

   e) l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dal richiedente non siano conformi al capo VI.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è altresì rifiutata qualora le informazioni o i documenti presentati a sostegno della domanda non siano conformi all'articolo 6, paragrafi da 1 a 6, e agli articoli da 9 a 14.

3. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'esattezza delle informazioni e dei documenti che ha fornito.

SEZIONE 7

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER I MEDICINALI PER USO PEDIATRICO

Articolo 48

Conformità al piano di indagine pediatrica

1. L'autorità competente dello Stato membro per il quale è presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma delle disposizioni del presente capo o del capo VIII verifica se essa sia conforme alle prescrizioni di cui all'articolo 6, paragrafo 5.

2. Quando le domande sono presentate conformemente alla procedura di cui al presente capo, sezioni 3 e 4, la verifica della conformità, ivi compresa, se del caso, la richiesta di un parere dell'Agenzia conformemente al paragrafo 3, lettera b), è svolta dallo Stato membro di riferimento.

3. Nei casi seguenti il comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 148 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] può essere invitato a esprimere un parere in merito alla conformità degli studi effettuati dal richiedente rispetto al piano di indagine pediatrica approvato quale definito all'articolo 74 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]:

   a) dal richiedente, prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) dall'autorità competente dello Stato membro, all'atto della convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio che non contiene già un siffatto parere.

4. Nel caso di una richiesta conformemente al paragrafo 3, lettera a), il richiedente presenta la propria domanda soltanto dopo che il comitato per i medicinali per uso umano ha fornito il suo parere, una copia del quale è allegata alla domanda stessa.

5. Gli Stati membri tengono debitamente conto di un parere redatto conformemente al paragrafo 3.

6. Quando l'autorità competente dello Stato membro, nel corso della valutazione scientifica di una domanda valida di autorizzazione all'immissione in commercio o di una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio, conclude che gli studi non sono conformi al piano di indagine pediatrica approvato, il medicinale non può beneficiare dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 86.

Articolo 49

Dati derivanti da un piano di indagine pediatrica

1. Se un'autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata a norma delle disposizioni del presente capo o di quelle di cui al capo VIII:

   a) i risultati di tutti gli studi clinici eseguiti in conformità di un piano di indagine pediatrica approvato di cui all'articolo 6, paragrafo 5, lettera a), sono inclusi nel

riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo; o

b) qualsiasi deroga concordata di cui all'articolo 6, paragrafo 5, lettere b) e c), è registrata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo del medicinale interessato.

2. Qualora la domanda sia conforme a tutte le misure contenute nel piano d'indagine pediatrica approvato e completato e qualora il riassunto delle caratteristiche del prodotto contenga i risultati degli studi condotti conformemente a tale piano, l'autorità competente dello Stato membro include nell'autorizzazione all'immissione in commercio una dichiarazione che indica la conformità della domanda al piano d'indagine pediatrica approvato e completato.

3. Una domanda per indicazioni terapeutiche nuove, comprese le indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove dei medicinali autorizzati conformemente alle disposizioni del presente capo o a quelle di cui al capo VIII e protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare, può essere presentata secondo la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

4. La procedura di cui al paragrafo 3 è limitata alla valutazione delle parti specifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto da modificare.

Capo IV
Regime di prescrizione

Articolo 50

Regime di prescrizione dei medicinali

1. Quando autorizzano l'immissione in commercio di un medicinale, le autorità competenti, applicando i criteri di cui all'articolo 51, precisano il regime di prescrizione del medicinale come segue:

a) medicinale soggetto a prescrizione medica; o

b) medicinale non soggetto a prescrizione medica.

2. Le autorità competenti possono fissare sottocategorie per i medicinali che sono soggetti a prescrizione medica. In tal caso, specificano il regime di prescrizione come segue:

a) medicinali soggetti a prescrizione medica a fornitura rinnovabile o non rinnovabile;

b) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;

c) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, riservati a taluni ambienti specializzati.

Articolo 51

Medicinali soggetti a prescrizione medica

1. Un medicinale è soggetto a prescrizione medica qualora:

a) possa presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzo, se usato senza controllo medico;

b) sia utilizzato spesso e in larghissima misura in modo non corretto e ciò rischi di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute umana;

c) contenga sostanze o preparazioni a base di sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;

d) salvo eccezioni, sia prescritto da un medico per essere somministrato per via parenterale;

e) sia un antimicrobico; o

f) contenga una sostanza attiva persistente, bioaccumulabile e tossica, o molto persistente e molto bioaccumulabile, o persistente, mobile e tossica, o molto persistente e molto mobile e sia richiesta la prescrizione medica come misura di minimizzazione del rischio per l'ambiente, fatto salvo il caso in cui l'uso del medicinale e la sicurezza del paziente richiedano altrimenti.

2. Gli Stati membri possono stabilire condizioni supplementari in relazione alla prescrizione di antimicrobici, limitare la validità della prescrizione medica e limitare le quantità prescritte a quella richiesta per il trattamento o la terapia in questione oppure sottoporre determinati medicinali antimicrobici a prescrizione medica speciale o a prescrizione limitativa.

3. Gli Stati membri che prevedano la sottocategoria dei medicinali soggetti a prescrizione medica speciale tengono conto degli elementi seguenti:

a) il medicinale contiene, in dose non esentata, una sostanza classificata come sostanza psicotropa o stupefacente ai sensi delle convenzioni internazionali;

b) il medicinale, se utilizzato in modo non corretto, può comportare notevoli rischi di abusi medicamentosi, provocare una farmacodipendenza o essere usato impropriamente a fini illeciti; o

c) il medicinale contiene una sostanza che, a causa della sua novità o delle sue proprietà, potrebbe essere considerata appartenente al gruppo di cui alla lettera a) per misura cautelativa.

4. Gli Stati membri che prevedano la sottocategoria dei medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa tengono conto degli elementi seguenti:

a) a causa delle sue caratteristiche farmacologiche o della sua novità oppure per motivi di sanità pubblica, il medicinale è riservato a trattamenti che possono essere effettuati soltanto in ambiente ospedaliero;

b) il medicinale è utilizzato nel trattamento di malattie che devono essere diagnosticate in ambiente ospedaliero o in strutture che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, anche se la somministrazione e il follow-up possono essere effettuati al di fuori dell'ospedale;

c) il medicinale è destinato a pazienti ambulatoriali ma la sua utilizzazione può produrre gravissime reazioni avverse, il che richiede una prescrizione compilata, se del caso, da uno specialista ed una sorveglianza particolare durante il trattamento.

5. L'autorità competente può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 3 e 4 in considerazione di quanto segue:

a) della dose massima unica o della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica, di taluni tipi di confezionamento; o

b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate.

6. Un'autorità competente che non classifichi i medicinali nelle sottocategorie di cui all'articolo 50, paragrafo 2, tiene conto nondimeno dei criteri stabiliti ai paragrafi 3 e 4 per determinare se un medicinale debba essere classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica.

Articolo 52

Medicinali non soggetti a prescrizione medica

I medicinali non soggetti a prescrizione medica sono quelli che non rispondono ai criteri di cui all'articolo 51.

Articolo 53

Elenco dei medicinali soggetti a prescrizione medica

Le autorità competenti stabiliscono l'elenco dei medicinali che nel loro territorio sono soggetti a prescrizione medica, precisando, se necessario, la categoria di regime di prescrizione. Esse aggiornano questo elenco annualmente.

Articolo 54

Modifica del regime di prescrizione

Quando elementi nuovi sono comunicati alle autorità competenti, queste esaminano ed eventualmente modificano il regime di prescrizione di un medicinale, applicando i criteri enumerati nell'articolo 51.

Articolo 55

Protezione dei dati relativi alle evidenze per la modifica del regime di prescrizione

Quando una modifica del regime di prescrizione di un medicinale è stata autorizzata in base a prove non cliniche o studi clinici significativi, l'autorità competente, nel corso dell'esame di una domanda presentata da un altro richiedente o titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per la modifica del regime di prescrizione della stessa sostanza, si astiene dal fare riferimento ai risultati di tali prove o studi per un periodo di un anno dopo l'autorizzazione della prima modifica.

Capo V
Obblighi e responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 56

Obblighi generali

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile per la messa a disposizione sul mercato del medicinale oggetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio che gli è stata rilasciata. La designazione di un

rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non esonera quest'ultimo dalla sua responsabilità legale.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro notifica all'autorità competente dello Stato membro interessato la data di effettiva immissione in commercio del medicinale in tale Stato membro, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

3. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro assicura, nei limiti della propria responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale ai distributori all'ingrosso, alle farmacie o alle persone autorizzate a fornire medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

   Le disposizioni per l'attuazione del primo comma sono inoltre giustificate da motivi di tutela della sanità pubblica e proporzionate all'obiettivo di tale tutela, conformemente alle norme del trattato, in particolare quelle relative alla libera circolazione delle merci e alla concorrenza.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, che i materiali di partenza e i componenti dei medicinali e i medicinali stessi siano conformi alle prescrizioni della presente direttiva e, se del caso, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e di altre normative dell'Unione e verifica che tali prescrizioni siano rispettate.

5. Per la combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stabilito nell'Unione.

7. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se ritiene o ha motivo di credere che il medicinale che ha messo a disposizione sul mercato non sia conforme all'autorizzazione all'immissione in commercio o alla presente direttiva e al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], adotta immediatamente le azioni correttive necessarie per rendere conforme tale medicinale, ritirarlo o richiamarlo, a seconda dei casi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne informa immediatamente le autorità competenti e i distributori interessati.

8. Su richiesta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti campioni gratuiti in quantità sufficienti da consentire lo svolgimento di controlli sui medicinali che ha immesso in commercio.

9. Su richiesta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità competente tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

Articolo 57

Responsabilità di comunicare il sostegno finanziario pubblico

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara al pubblico qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da un'autorità pubblica o da un organismo finanziato con fondi pubblici in relazione a qualsiasi attività di ricerca e

sviluppo del medicinale oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, indipendentemente dal soggetto giuridico che ha ricevuto tale sostegno.

2. Entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare di detta autorizzazione:

   a) redige una relazione elettronica che elenchi:

      i) l'importo del sostegno finanziario ricevuto e la data corrispondente;

      ii) l'autorità pubblica o l'organismo finanziato con fondi pubblici che ha fornito il sostegno finanziario di cui al punto i);

      iii) il soggetto giuridico che ha ricevuto il sostegno di cui al punto i);

   b) garantisce che la relazione elettronica sia esatta e che sia stata sottoposta ad audit da parte di un revisore esterno indipendente;

   c) rende la relazione elettronica accessibile al pubblico tramite una pagina web dedicata;

   d) comunica il collegamento elettronico a tale pagina web all'autorità competente dello Stato membro o, se del caso, all'Agenzia.

3. Per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva, l'autorità competente dello Stato membro comunica in maniera tempestiva il collegamento elettronico all'Agenzia.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tiene aggiornato il collegamento elettronico e, se necessario, aggiorna annualmente la relazione.

5. Gli Stati membri adottano le misure adeguate per garantire che i paragrafi 1, 2 e 4 siano rispettati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabilito nel loro paese.

6. La Commissione può adottare atti di esecuzione con riguardo alla definizione dei principi e del formato per le informazioni da comunicare a norma del paragrafo 2. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 58

Tracciabilità delle sostanze utilizzate nella fabbricazione di medicinali

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, se necessario, la tracciabilità di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un eccipiente o di qualsiasi altra sostanza destinata a essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è in grado di individuare qualsiasi persona fisica o giuridica che gli ha fornito una sostanza attiva, un materiale di partenza, un eccipiente o qualsiasi altra sostanza destinata a essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i suoi fornitori di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un eccipiente o di qualsiasi altra sostanza utilizzata nella fabbricazione di un medicinale dispongono di sistemi e

procedure che consentano di mettere a disposizione delle autorità competenti, su richiesta, le informazioni di cui al paragrafo 2.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i suoi fornitori dispongono di sistemi e procedure per individuare le altre persone fisiche o giuridiche cui sono stati forniti i prodotti di cui al paragrafo 2. Tali informazioni sono messe a disposizione delle autorità competenti su richiesta.

Articolo 59

Immissione in commercio di medicinali con indicazioni pediatriche

Qualora un medicinale sia autorizzato per un'indicazione pediatrica in seguito al completamento di un piano di indagine pediatrica approvato e il medicinale in questione sia già stato commercializzato per altre indicazioni terapeutiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, entro due anni dalla data di autorizzazione dell'indicazione pediatrica, immette il medicinale in commercio tenendo conto dell'indicazione pediatrica in tutti gli Stati membri in cui il medicinale è già stato immesso in commercio.

Un registro coordinato dall'Agenzia, accessibile al pubblico, riporta tali termini.

Articolo 60

Interruzione dell'immissione in commercio di medicinali per uso pediatrico

Qualora un medicinale sia autorizzato per un'indicazione pediatrica e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia beneficiato dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 86 della presente direttiva o all'articolo 93 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e i periodi di protezione siano scaduti, e qualora il titolare dell'autorizzazione intenda interromperne l'immissione in commercio, quest'ultimo trasferisce l'autorizzazione all'immissione in commercio a terzi o consente a terzi, che abbiano dichiarato l'intenzione di continuare a immettere in commercio il medicinale in questione, l'impiego della documentazione farmaceutica, non clinica e clinica contenuta nel fascicolo relativo al medicinale a norma dell'articolo 14.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica alle autorità competenti la propria intenzione di interrompere l'immissione in commercio del medicinale almeno 12 mesi prima di tale interruzione. Le autorità competenti rendono pubblica tale circostanza.

Articolo 61

Responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

L'autorizzazione all'immissione in commercio non incide sulla responsabilità civile e penale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Capo VI
Informazioni sul prodotto ed etichettatura

Articolo 62

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le informazioni che figurano nell'allegato V.

2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui agli articoli 9 e 11 e le successive variazioni di tali autorizzazioni all'immissione in commercio, se una o più indicazioni terapeutiche, posologie, forme farmaceutiche, modalità o vie di somministrazione o qualsiasi altra modalità con cui il medicinale può essere utilizzato sono ancora coperte dal diritto di brevetto o da un certificato protettivo complementare per i medicinali al momento della commercializzazione del medicinale generico o biosimilare, il richiedente di un'autorizzazione per un medicinale generico o biosimilare può chiedere di non includere tali informazioni nella sua autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Per tutti i medicinali è inserito un testo standard nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che invita espressamente gli operatori sanitari a segnalare eventuali sospette reazioni avverse conformemente al sistema nazionale di segnalazione di cui all'articolo 106, paragrafo 1. Sono disponibili mezzi diversi per tali segnalazioni, inclusa la segnalazione elettronica, conformemente all'articolo 106, paragrafo 1, secondo comma.

Articolo 63

Principi generali relativi al foglietto illustrativo

1. L'esistenza di un foglietto illustrativo dei medicinali è obbligatoria.

2. Il foglietto illustrativo è redatto e strutturato in modo chiaro e comprensibile, permettendo agli utilizzatori di agire in maniera corretta, se necessario con l'aiuto di operatori sanitari.

3. Gli Stati membri possono decidere che il foglietto illustrativo sia reso disponibile in formato cartaceo o per via elettronica, o in entrambi i formati. In assenza di tali norme specifiche in uno Stato membro, un foglietto illustrativo in formato cartaceo è incluso nel confezionamento di un medicinale. Se il foglietto illustrativo è messo a disposizione soltanto per via elettronica, è garantito il diritto del paziente a una copia stampata del foglietto illustrativo, su richiesta e gratuitamente, e si provvede affinché le informazioni in formato digitale siano facilmente accessibili a tutti i pazienti.

4. In deroga ai paragrafi 1 e 2, se le informazioni che devono essere fornite a norma degli articoli 64 e 73 sono trasmesse direttamente sul confezionamento secondario o sul confezionamento primario, non è necessario sia presente un foglietto illustrativo.

5. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare il paragrafo 3 per rendere obbligatoria la versione elettronica del foglietto illustrativo. Tale atto delegato stabilisce inoltre il diritto del paziente a una copia stampata del foglietto illustrativo su richiesta e gratuitamente. La delega di poteri si applica a decorrere dal [OP: inserire la data = cinque anni dopo che sono trascorsi 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

6. La Commissione adotta atti di esecuzione conformemente alla procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2, per stabilire norme comuni per la versione elettronica del foglietto illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura, tenendo conto delle tecnologie disponibili.

7. Se il foglietto illustrativo è messo a disposizione per via elettronica, è garantito il diritto individuale alla tutela della vita privata. Le tecnologie che danno accesso alle informazioni non consentono l'identificazione o il tracciamento delle persone, né sono utilizzate per finalità commerciali.

Articolo 64

Contenuto del foglietto illustrativo

1. Il foglietto illustrativo è redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 62, paragrafo 1, e contiene le informazioni che figurano all'allegato VI.

2. Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, al proprio operatore sanitario o direttamente al sistema nazionale di segnalazione di cui all'articolo 106, paragrafo 1, e che specifica i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale o altri) conformemente all'articolo 106, paragrafo 1, secondo comma.

3. Il foglietto illustrativo rispecchia i risultati di consultazioni con gruppi mirati di pazienti in modo da assicurare che sia leggibile, chiaro e di facile impiego.

Articolo 65

Contenuto delle informazioni di etichettatura

1. Il confezionamento secondario dei medicinali o, in sua assenza, il confezionamento primario, ad eccezione del confezionamento di cui all'articolo 66, paragrafi 2 e 3, comprende le informazioni di etichettatura elencate nell'allegato IV.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di:

   a) modificare l'elenco delle informazioni di etichettatura di cui all'allegato IV per tener conto del progresso scientifico o delle esigenze dei pazienti;

   b) integrare l'allegato IV inserendo un elenco ridotto di indicazioni obbligatorie di etichettatura che figurano sul confezionamento secondario delle confezioni multilingue.

Articolo 66

Etichettatura dei confezionamenti sotto forma di blister o dei confezionamenti primari di piccole dimensioni

1. I confezionamenti primari diversi da quelli di cui ai paragrafi 2 e 3 recano le informazioni di cui all'allegato IV.

2. Se contenuti in un confezionamento secondario conforme a quanto prescritto dagli articoli 65 e 73, i confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister recano almeno le informazioni seguenti:

   a) la denominazione del medicinale;

   b) il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che immette il prodotto in commercio;

   c) la data di scadenza;

   d) il numero del lotto.

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni sui quali è impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 65 e 73 recano almeno le informazioni di etichettatura seguenti:

a) la denominazione del medicinale e, se necessario, la via di somministrazione;

b) il modo di somministrazione;

c) la data di scadenza;

d) il numero del lotto;

e) il contenuto in peso, in volume o in unità.

Articolo 67

Caratteristiche di sicurezza

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, fatto salvo il caso in cui essi figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera b).

   I medicinali non soggetti a prescrizione medica non recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, fatto salvo il caso in cui, in via d'eccezione, essi figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera b).

2. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare l'allegato IV stabilendo norme dettagliate per le caratteristiche di sicurezza.

   Tali atti delegati stabiliscono:

   a) le caratteristiche e le specifiche tecniche dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, che consente la verifica dell'autenticità dei medicinali e l'identificazione delle singole confezioni;

   b) gli elenchi dei medicinali o delle categorie di medicinali che, nel caso di medicinali soggetti a prescrizione medica, non recano le caratteristiche di sicurezza e, nel caso di medicinali non soggetti a prescrizione medica, recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV;

   c) le procedure per la notifica alla Commissione di cui al paragrafo 4 e un sistema rapido di valutazione e di decisione in merito a tale notifica ai fini dell'applicazione della lettera b);

   d) le modalità di verifica delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV da parte dei fabbricanti, dei distributori all'ingrosso, dei farmacisti e delle persone fisiche o giuridiche autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico, nonché delle autorità competenti;

   e) le disposizioni in materia di costituzione, gestione e accessibilità del sistema di archivi in cui sono contenute le informazioni sulle caratteristiche di sicurezza che consentono la verifica dell'autenticità e l'identificazione dei medicinali, come previsto all'allegato IV.

   Gli elenchi di cui al secondo comma, lettera b), sono stabiliti tenendo conto del rischio di falsificazione relativo ai medicinali o alle categorie di medicinali interessati. A tale fine, si applicano almeno i criteri seguenti:

   a) il prezzo del medicinale e il suo volume di vendita;

   b) il numero e la frequenza dei casi pregressi di medicinali falsificati segnalati nell'Unione e nei paesi terzi nonché l'evoluzione aggiornata del numero e della frequenza di tali casi;

c) le caratteristiche specifiche dei medicinali interessati;

d) la gravità delle patologie da curare;

e) altri potenziali rischi per la sanità pubblica.

Le modalità di cui al secondo comma, lettera d), consentono di verificare l'autenticità di ogni confezione di medicinali fornita che reca le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, e determinano la portata della verifica. All'atto di stabilire siffatte modalità, si tiene conto delle caratteristiche proprie delle catene di approvvigionamento negli Stati membri e della necessità di garantire che l'impatto delle misure di verifica su determinati soggetti nelle catene di approvvigionamento sia proporzionato.

Ai fini del secondo comma, lettera e), i costi del sistema di archivi sono a carico dei titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali che recano le caratteristiche di sicurezza.

3. Nell'adottare gli atti delegati di cui al paragrafo 2, la Commissione tiene in debita considerazione almeno gli aspetti seguenti:

a) la protezione dei dati personali quale disciplinata dal diritto dell'Unione;

b) l'interesse legittimo di proteggere le informazioni di natura commerciale a carattere riservato;

c) la proprietà e la riservatezza dei dati generati dall'uso delle caratteristiche di sicurezza; e

d) il rapporto costo/efficacia delle misure.

4. Le autorità competenti degli Stati membri notificano alla Commissione i medicinali non soggetti a prescrizione medica che ritengono a rischio di falsificazione e possono informare la Commissione sui medicinali che non considerano a rischio di falsificazione in base ai criteri di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera b).

5. Ai fini del rimborso o della farmacovigilanza, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione dell'identificativo univoco di cui all'allegato IV, a qualsiasi medicinale soggetto a prescrizione medica o a rimborso.

6. Ai fini del rimborso, della farmacovigilanza, della farmacoepidemiologia o della proroga della protezione dei dati per l'immissione sul mercato, gli Stati membri possono utilizzare le informazioni contenute nel sistema di archivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera e).

7. Ai fini della sicurezza dei pazienti, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione del sistema di prevenzione delle manomissioni di cui all'allegato IV a qualsiasi medicinale.

Articolo 68

Etichettatura e foglietto di istruzioni dei radionuclidi e dei radiofarmaci

1. Oltre alle norme di cui al presente capo, l'imballaggio esterno ed il contenitore dei medicinali contenenti radionuclidi sono etichettati in conformità alle norme dell'Agenzia internazionale per l'energia atomica sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi. Inoltre l'etichettatura è conforme alle disposizioni di cui ai paragrafi 2 e 3.

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione riporta le informazioni richieste all'articolo 65. Inoltre l'etichettatura del contenitore blindato di protezione spiega chiaramente i codici usati sul flaconcino, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità di radioattività per dose o per flaconcino ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri nel contenitore.

3. L'etichettatura del flaconcino riporta le informazioni seguenti:

   a) il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide;

   b) l'identificazione del lotto e la data di scadenza;

   c) il simbolo internazionale della radioattività;

   d) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

   e) la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

4. L'autorità competente verifica che nel confezionamento dei radiofarmaci, dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi o dei precursori di radionuclidi sia allegato un foglietto illustrativo contenente istruzioni dettagliate. Il testo di tale foglietto illustrativo è stabilito in conformità dell'articolo 64, paragrafo 1. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'utilizzatore e il paziente devono prendere durante la preparazione e la somministrazione del medicinale, nonché le particolari precauzioni da prendere per lo smaltimento del confezionamento e del contenuto non utilizzato.

Articolo 69

Obblighi speciali di informazione per gli antimicrobici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce la disponibilità di materiale educativo per gli operatori sanitari, anche attraverso gli informatori scientifici di cui all'articolo 175, paragrafo 1, lettera c), per quanto concerne l'uso appropriato di strumenti diagnostici, le prove o altri approcci diagnostici relativi ad agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, che possa informare in merito all'uso dell'antimicrobico.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include nel confezionamento degli antimicrobici un documento contenente informazioni specifiche sul medicinale in questione e messo a disposizione del paziente in aggiunta al foglietto illustrativo ("scheda di sensibilizzazione"), con informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'uso e lo smaltimento adeguati degli antimicrobici.

   Gli Stati membri possono decidere che tale scheda di sensibilizzazione sia resa disponibile in formato cartaceo o per via elettronica, o in entrambi i formati. In assenza di tali norme specifiche in uno Stato membro, una scheda di sensibilizzazione in formato cartaceo è inclusa nel confezionamento di un antimicrobico.

3. Il testo della scheda di sensibilizzazione è allineato all'allegato VI.

Articolo 70

Leggibilità

Le informazioni nel foglietto illustrativo e nell'etichettatura di cui al presente capo sono facilmente leggibili, chiaramente comprensibili ed indelebili.

Articolo 71

Accessibilità per le persone con disabilità

La denominazione del medicinale figura anche in alfabeto Braille sul confezionamento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che il foglietto illustrativo di cui all'articolo 63 sia messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per le persone con disabilità, compresi i non vedenti e gli ipovedenti.

Articolo 72

Prescrizioni degli Stati membri in materia di etichettatura

1. In deroga all'articolo 77, gli Stati membri possono esigere il ricorso a determinate modalità di etichettatura del medicinale che consentano di accertare quanto segue:

   a) il prezzo del medicinale;

   b) le condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale;

   c) il regime di fornitura al paziente, in conformità del capo IV;

   d) l'autenticità e l'identificazione ai sensi dell'articolo 67, paragrafo 5.

2. Quanto ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5, nell'applicazione del presente articolo gli Stati membri rispettano gli orientamenti dettagliati di cui all'articolo 77.

Articolo 73

Segni e pittogrammi

Il confezionamento secondario e il foglietto illustrativo possono riportare segni o pittogrammi miranti a chiarire alcune informazioni di cui all'articolo 64, paragrafo 1, e all'articolo 65, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.

Articolo 74

Prescrizioni relative alle lingue

1. Le informazioni di etichettatura di cui agli articoli 64 e 65 sono redatte in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

2. Il paragrafo 1 non osta a che tali informazioni siano indicate in diverse lingue, purché in tutte le lingue usate siano riportate le stesse informazioni.

3. Il foglietto illustrativo deve essere chiaramente leggibile in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

4. Le autorità competenti dello Stato membro possono altresì dispensare pienamente o parzialmente dall'obbligo che etichettatura e foglietto illustrativo siano redatti in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è

immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro. Ai fini delle confezioni multilingue, gli Stati membri possono consentire l'uso nell'etichetta e nel foglietto illustrativo di una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multilingue è commercializzata.

Articolo 75

Deroghe degli Stati membri alle prescrizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo

Le autorità competenti degli Stati membri, fatte salve le misure che ritengono necessarie per salvaguardare la sanità pubblica, possono dispensare dall'obbligo che le informazioni di cui agli articoli 64 e 65 figurino sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo nei casi seguenti:

a) se il medicinale non è destinato ad essere consegnato direttamente al paziente;

b) in caso di problemi per quanto concerne la disponibilità del medicinale;

c) se vi sono vincoli di spazio dovuti alle dimensioni del confezionamento o del foglietto illustrativo o nel caso di confezioni o foglietti illustrativi multilingue;

d) nel contesto di un'emergenza di sanità pubblica;

e) al fine di facilitare l'accesso ai medicinali negli Stati membri.

Articolo 76

Approvazione delle informazioni dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

1. Uno o più modelli del confezionamento secondario e di quello primario di un medicinale, unitamente al foglietto illustrativo, sono presentati alle autorità competenti in materia di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda di tale autorizzazione. Sono inoltre forniti alle autorità competenti i risultati delle valutazioni realizzate in cooperazione con gruppi mirati di pazienti.

2. Le autorità competenti negano l'autorizzazione all'immissione in commercio qualora l'etichettatura od il foglietto illustrativo non siano conformi alle disposizioni del presente capo o non siano compatibili con le informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Qualunque progetto di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglietto illustrativo contemplato dal presente capo e non connesso con il riassunto delle caratteristiche del prodotto è presentato alle autorità competenti. Se le autorità competenti non si sono pronunciate contro il progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda, il richiedente può procedere alle modifiche.

4. Il fatto che le autorità competenti non abbiano negato un'autorizzazione all'immissione in commercio in applicazione del paragrafo 2 o una modifica dell'etichettatura o del foglietto illustrativo in applicazione del paragrafo 3 non incide sulla responsabilità di diritto comune del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 77

Orientamenti in merito alle informazioni di etichettatura

In consultazione con gli Stati membri e le parti interessate, la Commissione redige e pubblica orientamenti dettagliati riguardanti in particolare:

a) la formulazione di alcune avvertenze speciali per determinate categorie di medicinali;

b) le speciali esigenze d'informazione riguardanti i medicinali non soggetti a prescrizione medica;

c) la leggibilità delle informazioni che figurano sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo;

d) i metodi per l'identificazione e l'autenticazione dei medicinali;

e) l'elenco degli eccipienti che devono comparire sull'etichettatura dei medicinali e il modo di indicare detti eccipienti;

f) le modalità armonizzate di applicazione dell'articolo 72.

Articolo 78

Immissione in commercio di medicinali etichettati

Gli Stati membri non possono vietare o impedire che un medicinale sia immesso in commercio nel loro territorio per motivi connessi all'etichettatura o al foglietto illustrativo qualora questi ultimi risultino conformi alle prescrizioni del presente capo.

Articolo 79

Non conformità alle prescrizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo

In caso di non conformità alle disposizioni del presente capo, le autorità competenti degli Stati membri, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, possono sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio sino a quando l'etichettatura ed il foglietto illustrativo del medicinale in questione non siano stati resi conformi alle prescrizioni del presente capo.

Capo VII
Protezione normativa, esigenze mediche insoddisfatte e premi per i medicinali per uso pediatrico

Articolo 80

Protezione normativa dei dati e del mercato

1. I dati di cui all'allegato I, inizialmente presentati al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, non possono essere menzionati da un altro richiedente per una successiva autorizzazione all'immissione in commercio durante il periodo stabilito a norma dell'articolo 81 ("periodo di protezione normativa dei dati").

2. Un medicinale interessato da un'autorizzazione all'immissione in commercio successiva di cui al paragrafo 1 non può essere immesso in commercio per un periodo di due anni dopo la scadenza dei pertinenti periodi di protezione normativa dei dati di cui all'articolo 81.

3. In deroga al paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato può concedere al richiedente di un'altra autorizzazione all'immissione in

commercio una lettera di accesso ai propri dati presentati a norma dell'allegato I, come indicato all'articolo 14.

4. In deroga ai paragrafi 1 e 2, qualora un'autorità pertinente dell'Unione abbia concesso una licenza obbligatoria a una parte per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica, la protezione dei dati e del mercato è sospesa nei confronti di tale parte nella misura imposta dalla licenza obbligatoria e per tutto il periodo di durata della licenza obbligatoria.

5. Il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale non è o non è più autorizzato.

Articolo 81

Periodi di protezione normativa dei dati

1. Il periodo di protezione normativa dei dati è di sei anni a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio che appartengono alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio globale, il periodo di protezione dei dati decorre dalla data in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale è stata rilasciata nell'Unione.

2. Fatta salva una valutazione scientifica da parte dell'autorità competente pertinente, il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 è prorogato di:

   a) 24 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che le condizioni di cui all'articolo 82, paragrafo 1, sono soddisfatte entro due anni dalla data di rilascio di detta autorizzazione o, entro tre anni da tale data, per uno qualsiasi dei soggetti seguenti:

      i) piccole e medie imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione;

      ii) soggetti che non esercitano un'attività economica ("soggetti senza scopo di lucro"); e

      iii) imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente ad un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente;

   b) sei mesi, se il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che il medicinale risponde a un'esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 83;

   c) sei mesi, per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia;

   d) 12 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione dei dati, un'autorizzazione per un'indicazione

terapeutica aggiuntiva per la quale detto titolare ha dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata rilasciata a norma dell'articolo 19 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], la proroga di cui al primo comma, lettera b), si applica soltanto se, entro quattro anni dal rilascio di detta autorizzazione, il medicinale ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 19, paragrafo 7, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

La proroga di cui al primo comma lettera d), può essere concessa soltanto una volta.

3. L'Agenzia stabilisce gli orientamenti scientifici di cui al paragrafo 2, lettera c), in merito ai criteri per proporre un comparatore per una sperimentazione clinica, tenendo conto dei risultati della consultazione della Commissione e delle autorità o degli organismi coinvolti nel meccanismo di consultazione di cui all'articolo 162 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Articolo 82

Proroga del periodo di protezione dei dati per i medicinali forniti negli Stati membri

1. La proroga del periodo di protezione dei dati di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), è concessa ai medicinali soltanto se sono rilasciati e forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida.

   La proroga di cui al primo comma si applica ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5 o che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale mediante la procedura decentrata di cui al capo III, sezione 3.

2. Ai fini dell'ottenimento di una proroga di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente.

   La domanda di variazione è presentata tra 34 e 36 mesi dopo la data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o, per i soggetti di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), tra 46 e 48 mesi dopo tale data.

   La domanda di variazione contiene la documentazione degli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida. Tale documentazione:

   a) conferma che le condizioni di cui al paragrafo 1 sono state soddisfatte nel loro territorio; o

   b) deroga alle condizioni di cui al paragrafo 1 nel loro territorio ai fini della proroga.

Le decisioni positive adottate a norma degli articoli 2 e 6 della direttiva 89/105/CEE del Consiglio[37] sono considerate equivalenti alla conferma di cui al terzo comma, lettera a).

3. Per ricevere la documentazione di cui al paragrafo 2, terzo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta richiesta allo Stato membro pertinente. Entro 60 giorni dalla richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo Stato membro rilascia una conferma di conformità o una dichiarazione motivata di non conformità o, in alternativa, una dichiarazione di non obiezione alla proroga del periodo di protezione normativa dei dati a norma del presente articolo.

4. Qualora uno Stato membro non abbia risposto alla domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il termine di cui al paragrafo 3, si considera che sia stata fornita una dichiarazione di non obiezione.

Per i medicinali cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione modifica detta autorizzazione a norma dell'articolo 47 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di prorogare il periodo di protezione dei dati. Per i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura decentrata, le autorità competenti degli Stati membri modificano detta autorizzazione a norma dell'articolo 92 per prorogare il periodo di protezione dei dati**.**

5. I rappresentanti degli Stati membri possono chiedere alla Commissione di discutere questioni relative all'applicazione pratica del presente articolo in seno al comitato istituito dalla decisione n. 75/320/CEE del Consiglio[38] ("comitato farmaceutico"). Se necessario, la Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.

6. La Commissione, sulla base dell'esperienza degli Stati membri e delle parti interessate, può adottare misure di esecuzione relative agli aspetti procedurali di cui al presente articolo e alle condizioni di cui al paragrafo 1. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 83

Medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta

1. Si considera che un medicinale risponda a un'esigenza medica insoddisfatta se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e se sono soddisfatte le condizioni seguenti:

a) non esiste un medicinale autorizzato nell'Unione per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'Unione, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata;

---

37 Direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GU L 40 dell'11.2.1989, pag. 8).

38 Decisione del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa alla creazione di un comitato farmaceutico (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 23).

b) l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata.

2. I medicinali qualificati come orfani di cui all'articolo 67 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] sono considerati rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta.

3. Quando adotta orientamenti scientifici per l'applicazione del presente articolo, l'Agenzia consulta la Commissione e le autorità o gli organismi di cui all'articolo 162 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Articolo 84

Protezione dei dati per i medicinali riconvertiti

1. A un medicinale, in relazione a un'indicazione terapeutica nuova non precedentemente autorizzata nell'Unione, è concesso un periodo di protezione normativa dei dati di quattro anni, a condizione che:

a) siano stati effettuati adeguati studi non clinici o clinici in relazione all'indicazione terapeutica che dimostrino che essa presenta un beneficio clinico significativo; e

b) il medicinale sia autorizzato a norma degli articoli da 9 a 12 e non abbia beneficiato in precedenza della protezione dei dati, oppure siano trascorsi 25 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale del medicinale in questione.

2. Il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 può essere concesso una sola volta per un determinato medicinale.

3. Durante il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1, l'autorizzazione all'immissione in commercio indica che il medicinale è un medicinale esistente autorizzato nell'Unione che è stato autorizzato con un'indicazione terapeutica aggiuntiva.

Articolo 85

Esenzione dalla tutela dei diritti di proprietà intellettuale

I diritti di brevetto o i certificati protettivi complementari a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato] non sono considerati violati quando un medicinale di riferimento è utilizzato per fini di:

a) studi, sperimentazioni e altre attività svolte per generare dati per una domanda, per:

i) un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e per variazioni successive;

ii) una valutazione delle tecnologie sanitarie quale definita nel regolamento (UE) 2021/2282;

iii) la fissazione dei prezzi e il rimborso;

b) attività svolte esclusivamente ai fini di cui alla lettera a), che possono comprendere la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso

e l'acquisto di medicinali o processi brevettati, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi.

La presente eccezione non riguarda l'immissione in commercio dei medicinali derivanti da tali attività.

Articolo 86

Premi per i medicinali per uso pediatrico

1. Qualora una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio includa i risultati di tutti gli studi effettuati conformemente a un piano di indagine pediatrica approvato, il titolare del brevetto o del certificato protettivo complementare ha diritto ad una proroga di sei mesi del periodo di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2, del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato].

   Il primo comma si applica anche nei casi in cui il completamento del piano di indagine pediatrica approvato non dà luogo all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica, ma i risultati degli studi effettuati figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, all'occorrenza, nel foglietto illustrativo del medicinale interessato.

2. L'inclusione in un'autorizzazione all'immissione in commercio della dichiarazione di cui all'articolo 49, paragrafo 2, della presente direttiva o all'articolo 90, paragrafo 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] è utilizzata ai fini dell'applicazione del paragrafo 1.

3. Qualora siano state applicate le procedure di cui al capo III, sezioni 3 e 4, la proroga di sei mesi del periodo di cui al paragrafo 1 è concessa solo se il prodotto è autorizzato in tutti gli Stati membri.

4. Nel caso di una domanda relativa a indicazioni terapeutiche nuove, comprese indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove di medicinali autorizzati protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare che porta all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica nuova, i paragrafi 1, 2 e 3 non si applicano se il richiedente chiede e ottiene una proroga di un anno del periodo di protezione del mercato per il medicinale in questione, in considerazione del fatto che tale indicazione pediatrica nuova apporta un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti, a norma dell'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera d).

Capo VIII
Misure dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 87

Studi imposti dopo l'autorizzazione

1. Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare della stessa un obbligo:

a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono preoccupazioni quanto ai rischi relativi a un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 88, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 123;

c) di effettuare uno studio per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora esistano preoccupazioni in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dovuti a un medicinale autorizzato o a una sostanza attiva correlata;

Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione dell'Agenzia, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione.

L'imposizione di tale obbligo è debitamente motivata, è notificata per iscritto e precisa gli obiettivi e i termini per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

2. L'autorità competente dello Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità competente dello Stato membro conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa e, se del caso, il sistema di gestione del rischio è aggiornato di conseguenza.

Articolo 88

Atti delegati relativi agli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione

1. Al fine di determinare le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi degli articoli 44 e 87, la Commissione può adottare, mediante atti delegati a norma dell'articolo 215, misure a integrazione delle disposizioni di cui agli articoli 44 e 87.

2. Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione agisce ai sensi delle disposizioni della presente direttiva.

Articolo 89

Registrazione delle condizioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio inserisce nel sistema di gestione del rischio eventuali condizioni in materia di sicurezza o efficacia di cui agli articoli 44, 45 e 87.

2. Gli Stati membri informano l'Agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato alle condizioni previste agli articoli 44 e 45 nonché in merito a qualsiasi obbligo imposto conformemente all'articolo 87.

Articolo 90

Aggiornamento di un'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione a progressi scientifici e tecnologici

1. Dopo il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del capo III, il titolare della medesima tiene conto, in relazione ai metodi di fabbricazione e di controllo indicati nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, del progresso scientifico e tecnico e introduce tutte le modifiche eventualmente necessarie per consentire che il medicinale sia fabbricato e controllato mediante metodi scientifici generalmente accettati.

   Tali modifiche sono soggette all'approvazione delle autorità competenti dello Stato membro interessato.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro tutte le informazioni nuove che potrebbero implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 6, agli articoli da 9 a 13, all'articolo 62, all'articolo 41, paragrafo 5, e all'allegato I o all'allegato II.

   In particolare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro i divieti o le restrizioni imposti, a detto titolare o a qualsiasi soggetto avente un rapporto contrattuale con detto titolare, dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è commercializzato e qualsiasi altra nuova informazione che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi di sperimentazioni cliniche o di altri studi per tutte le indicazioni terapeutiche e per tutte le popolazioni di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non previsti dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, siano aggiornati tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni messe a disposizione del pubblico tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

4. L'autorità competente dello Stato membro può in qualsiasi momento chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati dimostranti che il rapporto rischi/benefici resta favorevole. Il titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottempera in modo esaustivo ed entro il termine fissato ad ogni richiesta di tale tipo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta di un'autorità competente in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta, comprese le misure di minimizzazione del rischio.

5. L'autorità competente dello Stato membro può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una copia del master file del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta di un'autorità competente in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta per quanto concerne i rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica.

Articolo 91

Aggiornamento dei piani di gestione del rischio

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 presenta alle autorità competenti degli Stati membri interessati un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento sia ritirata ma sia mantenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui agli articoli 9 e 11.

   Il piano di gestione del rischio e la relativa sintesi sono presentati alle autorità competenti degli Stati membri interessati entro 60 giorni dal ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento mediante una variazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 l'obbligo di presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso se:

   a) sono state imposte misure supplementari di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento; o

   b) ciò è giustificato da motivi di farmacovigilanza.

3. Nel caso di cui al paragrafo 2, lettera a), il piano di gestione del rischio è allineato a quello per il medicinale di riferimento.

4. L'imposizione dell'obbligo di cui al paragrafo 3 è debitamente motivata per iscritto, notificata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comprende il termine per la presentazione del piano di gestione del rischio e della sintesi mediante una variazione.

Articolo 92

Variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. La domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte del titolare della stessa è presentata per via elettronica nei formati messi a

disposizione dall'Agenzia, fatto salvo il caso in cui la variazione sia costituita da un aggiornamento da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni contenute in una banca dati.

2. Le variazioni sono classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la sanità pubblica e del potenziale impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Tali categorie vanno dalle modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno il maggior impatto potenziale sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale alle modifiche che hanno un impatto minimo o nullo fino alle modifiche amministrative.

3. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'autorità competente da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali procedure possono comprendere altresì l'aggiornamento, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle informazioni contenute in una banca dati.

4. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva stabilendo quanto segue:

   a) le categorie di cui al paragrafo 2 utilizzate per classificare le variazioni;

   b) le norme per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese le procedure per gli aggiornamenti mediante una banca dati;

   c) le condizioni per la presentazione di un'unica domanda per più di una modifica dei termini della medesima autorizzazione all'immissione in commercio e per la stessa modifica dei termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio;

   d) le esenzioni alle procedure di variazione che consentono di compiere direttamente l'aggiornamento delle informazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato I;

   e) le condizioni e le procedure di cooperazione con le autorità competenti di paesi terzi o con organizzazioni internazionali per l'esame delle domande di variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 93

Variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura decentrata o di mutuo riconoscimento

1. Le domande di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del capo III, sezioni 3 e 4, sono presentate dal titolare di detta autorizzazione a tutti gli Stati membri che hanno precedentemente autorizzato il medicinale in oggetto. Lo stesso vale nel caso in cui le autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali siano state rilasciate mediante procedure distinte.

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 41 e 42 si applicano, per analogia, alle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 94

Variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sulla base di studi pediatrici

1. Sulla base di pertinenti studi clinici pediatrici ricevuti a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio[39], le autorità competenti degli Stati membri possono modificare di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo del medicinale in questione. Le autorità competenti si scambiano informazioni riguardanti gli studi presentati e, se del caso, le loro conseguenze per qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

2. Le attività di cui al paragrafo 1 sono svolte entro cinque anni dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. Se un medicinale è stato autorizzato a norma delle disposizioni del capo III, sulla base delle informazioni ricevute a norma dell'articolo 91 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], le autorità competenti degli Stati membri possono modificare di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo.

4. Gli Stati membri si scambiano informazioni riguardanti gli studi presentati e, se del caso, le loro conseguenze per qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

5. L'Agenzia coordina lo scambio di informazioni.

Articolo 95

Procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri o la Commissione deferiscono la questione al comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 41 e 42 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi altra variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appaia necessaria. Gli Stati membri e la Commissione tengono debitamente conto di qualsiasi richiesta formulata dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   La questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e si può applicare l'articolo 115, paragrafo 2, qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una

[39] Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

raccomandazione secondo la procedura di cui all'articolo 41. La raccomandazione finale è trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, secondo il caso, e si applica la procedura di cui all'articolo 115.

Tuttavia, se è soddisfatto uno dei criteri elencati all'articolo 114, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli 114, 115 e 116.

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta al comitato e ne informano il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli Stati membri e il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

2. Se il comitato è adito in ordine a una serie di medicinali o a una classe terapeutica, l'Agenzia può limitare la procedura a determinate parti specifiche dell'autorizzazione.

In tal caso l'articolo 93 si applica a detti medicinali soltanto se sono stati oggetto delle procedure di autorizzazione di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, sono inclusi nella procedura anche i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata appartenenti a tale serie o classe.

3. Fatto salvo il paragrafo 1, uno Stato membro, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la sanità pubblica, può in qualunque fase della procedura sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul proprio territorio fino all'adozione di una decisione definitiva. Lo Stato membro informa la Commissione, l'Agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno feriale successivo.

4. Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo, quale stabilita conformemente al paragrafo 2, comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la sanità pubblica, può in qualunque fase della procedura sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio e vietare l'uso dei medicinali in questione fino all'adozione di una decisione definitiva. La Commissione informa l'Agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno feriale successivo.

Capo IX
Farmacovigilanza

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 96

Sistema di farmacovigilanza degli Stati membri

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere i loro compiti in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza dell'Unione.

Il sistema di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o della popolazione. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli usi non previsti da tali termini, e alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'azione normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Essi effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza e, se necessario, adottano misure correttive.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza.

4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'Agenzia, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche in materia di farmacovigilanza.

Articolo 97

Responsabilità degli Stati membri per le attività di farmacovigilanza

1. Gli Stati membri:

   a) adottano tutte le misure appropriate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse all'autorità competente dello Stato membro e, se necessario, possono coinvolgere le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari per tali compiti;

   b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli basati sul web;

   c) adottano tutte le misure appropriate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse;

   d) garantiscono che al pubblico siano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e attraverso altri mezzi di informazione disponibili al pubblico, ove necessario;

   e) garantiscono, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il follow-up relativo alle segnalazioni di sospette reazioni avverse, che siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale biologico prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e che è oggetto di una segnalazione di sospette reazioni avverse, tenendo debito conto della denominazione del medicinale e del numero del lotto.

2. Ai fini del paragrafo 1, lettere a) ed e), gli Stati membri possono imporre obblighi specifici per i medici, i farmacisti e altri operatori sanitari.

Articolo 98

Delega di compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri

1. Uno Stato membro può delegare qualsiasi compito ad esso assegnato ai sensi del presente capo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto. Ciascuno Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro.

2. 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 99

Sistema di farmacovigilanza dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Al fine di svolgere i propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinente di cui all'articolo 96, paragrafo 1.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 96, paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, ove necessario, adottano le misure opportune.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza. I titolari delle autorizzazioni inseriscono una nota con i principali risultati dell'audit nel master file del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati dell'audit, provvedono affinché sia elaborato e attuato un piano di azioni correttive appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

4. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:

   a) dispongono a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, competente per la farmacovigilanza;

   b) gestiscono un master file del sistema di farmacovigilanza e lo mettono a disposizione su richiesta di un'autorità competente;

   c) applicano un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale;

   d) monitorano i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dal piano di gestione del rischio a norma dell'articolo 21 o definite quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma degli articoli 44 e 45 nonché tutti gli obblighi imposti conformemente all'articolo 87;

   e) aggiornano il sistema di gestione del rischio e monitorano i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischi/benefici dei medicinali.

5. La persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a), risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è competente per l'istituzione e la gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

comunica il nominativo e i dati di contatto della persona qualificata all'autorità competente dello Stato membro e all'Agenzia.

6. Su richiesta dell'autorità competente di uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nomina un referente per le questioni di farmacovigilanza in tale Stato membro che riferisce alla persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a).

Articolo 100

Sistema di gestione del rischio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012 non sono tenuti, in deroga all'articolo 99, paragrafo 4, lettera c), ad applicare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale.

2. L'autorità competente di uno Stato membro può imporre un obbligo ad un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di applicare un sistema di gestione del rischio di cui all'articolo 99, paragrafo 4, lettera c), se esistono preoccupazioni circa i rischi che incidono sul rapporto rischi/benefici di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'autorità competente di uno Stato membro obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a presentare un piano di gestione del rischio per il sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

3. L'obbligo di cui al paragrafo 2 è debitamente motivato, notificato per iscritto e specifica il termine fissato per la presentazione del piano di gestione del rischio.

4. L'autorità competente di uno Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.

5. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente di uno Stato membro ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità competente di uno Stato membro conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata di conseguenza per inserire le misure da adottare nell'ambito del sistema di gestione del rischio quali condizioni dell'autorizzazione stessa di cui all'articolo 44, lettera a).

Articolo 101

Fondi per attività di farmacovigilanza

1. 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 competenti degli Stati membri per garantire la loro indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

2. Il paragrafo 1 non preclude alle autorità competenti degli Stati membri di riscuotere tariffe dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, a condizione che sia rigorosamente garantita l'indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

SEZIONE 2

TRASPARENZA E COMUNICAZIONI

Articolo 102

Portale web nazionale

1. Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Sui portali web nazionali dei medicinali gli Stati membri mettono a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

   a) relazioni di valutazione pubbliche, unitamente a una loro sintesi;

   b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;

   c) sintesi dei piani di gestione del rischio per i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente al capo III;

   d) informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità competenti degli Stati membri di sospette reazioni avverse ai medicinali da parte di operatori sanitari e pazienti, compresi i moduli strutturati basati sul web di cui all'articolo 102 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

2. Le sintesi di cui al paragrafo 2, lettera c), comprendono, se pertinente, una descrizione di eventuali ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Articolo 103

Pubblicazione della valutazione

L'Agenzia mette a disposizione del pubblico le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 a 116 sul portale web europeo dei medicinali.

Articolo 104

Comunicati pubblici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non appena intende effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, e in ogni caso prima di tale comunicato pubblico o contemporaneamente ad esso, è tenuto ad informarne le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tali informazioni al pubblico siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

3. Se non sussiste la necessità di effettuare comunicati pubblici con urgenza a fini di tutela della sanità pubblica, gli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione si informano reciprocamente almeno 24 ore prima di effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza.

4. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri, l'Agenzia è responsabile del coordinamento, tra le autorità competenti degli Stati

membri, dei comunicati di sicurezza e fornisce i calendari per la messa a disposizione delle informazioni al pubblico.

5. Con il coordinamento dell'Agenzia, gli Stati membri compiono ogni ragionevole sforzo per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari per la diffusione dei relativi comunicati. Su richiesta dell'Agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito a tali comunicati di sicurezza.

6. Quando mettono a disposizione del pubblico le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, l'Agenzia o le autorità competenti degli Stati membri cancellano tutti i dati personali e i dati di natura commerciale a carattere riservato, fatto salvo il caso in cui la loro pubblicazione sia necessaria a fini di tutela della sanità pubblica.

SEZIONE 3

REGISTRAZIONE E SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Articolo 105

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutte le sospette reazioni avverse nell'Unione o nei paesi terzi che vengono segnalate loro, sia spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, sia nel contesto di studi dopo l'autorizzazione, compresi i dati relativi all'uso *off-label* del prodotto.

   I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che tali segnalazioni siano accessibili presso un punto unico all'interno dell'Unione.

   In deroga al primo comma, le sospette reazioni avverse che intervengono nell'ambito di una sperimentazione clinica sono registrate e segnalate a norma del regolamento (UE) n. 536/2014.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non rifiutano di tenere in considerazione segnalazioni di sospette reazioni avverse effettuate per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti od operatori sanitari.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla rete di banche dati e di elaborazione dati di cui all'articolo 101 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] (la "banca dati Eudravigilance") informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi entro i 15 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

   I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i 90 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

   Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio da parte dell'Agenzia a norma dell'articolo 105 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], i titolari delle autorizzazioni

all'immissione in commercio non sono tenuti a segnalare alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse registrate nelle pubblicazioni elencate, bensì monitorano tutta la restante letteratura medica e segnalano le sospette reazioni avverse ivi registrate.

4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono procedure per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse. Essi inoltre raccolgono informazioni su tali segnalazioni nell'ambito del follow-up e trasmettono gli aggiornamenti alla banca dati Eudravigilance.

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

6. Il presente articolo si applica mutatis mutandis alle imprese che forniscono medicinali utilizzati a norma dell'articolo 3, paragrafo 1 o 2.

Articolo 106

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri

1. Ciascuno Stato membro registra tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel suo territorio e che gli sono comunicate da operatori sanitari e pazienti. Figurano in tale contesto tutti i medicinali autorizzati e i medicinali utilizzati conformemente all'articolo 3, paragrafo 1 o 2. Se del caso, gli Stati membri coinvolgono i pazienti e gli operatori sanitari nel follow-up di tutte le segnalazioni che ricevono al fine di soddisfare l'articolo 97, paragrafo 1, lettere c) ed e).

   Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni riguardanti tali reazioni possano essere trasmesse attraverso i portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi.

2. Per le segnalazioni trasmesse da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio si sono verificate le sospette reazioni avverse possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel follow-up delle segnalazioni.

3. Gli Stati membri collaborano con l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

4. Entro i 15 giorni successivi al ricevimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri le trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance.

   Entro 90 giorni dal ricevimento delle segnalazioni di cui al paragrafo 1, gli Stati membri trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse non gravi.

   I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso alle segnalazioni di cui al presente paragrafo attraverso la banca dati Eudravigilance.

5. Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni di sospette reazioni avverse derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale portate alla loro attenzione siano trasmesse alla banca dati Eudravigilance e a qualsiasi autorità, organismo, organizzazione o istituzione, competente per la sicurezza dei pazienti all'interno dello

Stato membro interessato. Essi garantiscono inoltre che le autorità competenti per i medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetta reazione avversa portata all'attenzione di qualsiasi altra autorità all'interno di tale Stato membro. Tali segnalazioni sono opportunamente identificate nei moduli di cui all'articolo 102 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

6. Fatto salvo il caso in cui vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, gli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo aggiuntivo per la segnalazione di sospette reazioni avverse.

SEZIONE 4

RAPPORTI PERIODICI DI AGGIORNAMENTO SULLA SICUREZZA

Articolo 107

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'Agenzia rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

   a) sintesi dei dati pertinenti rispetto al rapporto rischi/benefici del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) una valutazione scientifica del rapporto rischi/benefici del medicinale;

   c) tutti i dati relativi al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti il volume delle prescrizioni, compresa una stima della popolazione esposta al medicinale.

   I dati forniti a norma del primo comma, lettera c), distinguono tra vendite e volumi generati all'interno dell'Unione e quelli generati al di fuori dell'Unione.

2. La valutazione di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), si basa su tutti i dati disponibili, compresi i dati delle sperimentazioni cliniche su indicazioni terapeutiche e popolazioni non autorizzate.

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

3. L'Agenzia mette i rapporti di cui al paragrafo 1 a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso l'archivio di cui all'articolo 103 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

4. In deroga al paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali di cui all'articolo 9 o 13, e i titolari di registrazioni per medicinali di cui all'articolo 126 o all'articolo 134, paragrafo 1, sono tenuti a presentare all'autorità competente rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali solo nei casi seguenti:

   a) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 44 o 45; o

b) quando richiesto da una autorità competente sulla base di preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui al primo comma sono trasmesse dall'autorità competente al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che esamina se sia necessaria una relazione di valutazione unica per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e che ne informa di conseguenza il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 108, paragrafo 4, e all'articolo 110.

Articolo 108

Frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Le date di presentazione secondo la frequenza specificata sono calcolate a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, per le quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono prescritte quali condizioni dell'autorizzazione stessa, presentano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto stabilito dal secondo comma, finché nell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono previste un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti oppure finché queste non sono fissate a norma dei paragrafi 4, 5 e 6.

   I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono presentati alle autorità competenti immediatamente su richiesta:

   a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio e fino all'immissione in commercio;

   b) se il medicinale 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. Il paragrafo 2 si applica altresì ai medicinali che sono autorizzati soltanto in uno Stato membro e per i quali non si applica il paragrafo 4.

4. Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, 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 e armonizzate per consentire la realizzazione di una valutazione unica nel contesto di una procedura di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e per fissare una data di riferimento per l'Unione a partire dalla quale sono calcolate le date di presentazione.

La frequenza armonizzata di presentazione dei rapporti e la data di riferimento per l'Unione possono essere stabilite, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, da uno degli organismi seguenti:

a) il 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 centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

b) il gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui alla lettera a).

La frequenza armonizzata per la trasmissione dei rapporti determinata a norma del primo e secondo comma è resa pubblica dall'Agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. Ai fini del paragrafo 4 la data di riferimento per l'Unione per i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive è una delle seguenti:

a) la data di rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale contenente la sostanza attiva o l' associazione di sostanze attive in questione;

b) se la data di cui alla lettera a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva o l'associazione di sostanze attive in questione.

6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno 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 l'Unione o di modifica della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per uno dei motivi seguenti:

a) per motivi connessi alla sanità pubblica;

b) per evitare una ripetizione della valutazione;

c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

Tali richieste sono presentate per iscritto e debitamente motivate. Il comitato per i medicinali per uso umano o il gruppo di coordinamento, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, approva o respinge tali richieste. Qualunque modifica delle date o della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è resa pubblica dall'Agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di conseguenza.

7. L'Agenzia pubblica un elenco delle date di riferimento per l'Unione e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza attraverso il portale web europeo 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 4, 5 e 6 ha effetto quattro mesi dopo la data della pubblicazione di cui al primo comma.

Articolo 109

Valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Le autorità competenti degli Stati membri valutano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischi/benefici dei medicinali.

Articolo 110

Valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui all'articolo 108, paragrafi 4, 5 e 6, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali sono state fissate una data di riferimento per l'Unione e la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, è effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

   La valutazione unica è effettuata da uno dei soggetti 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 centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

   b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

   Nella selezione dello Stato membro a norma del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento tiene conto del fatto che uno Stato membro stia agendo da Stato membro di riferimento, a norma del capo III, sezioni 3 e 4.

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, redigono una relazione di valutazione entro 60 giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e la trasmettono all'Agenzia e agli Stati membri interessati. L'Agenzia trasmette la relazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono presentare le proprie osservazioni all'Agenzia e al relatore o allo Stato membro.

3. Ricevute le osservazioni di cui al paragrafo 2, entro 15 giorni il relatore o lo Stato membro aggiorna la relazione di valutazione tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate e la trasmette al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Nella sua prima riunione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta la relazione di valutazione, con o senza ulteriori modifiche, e formula una raccomandazione. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti con le relative motivazioni. L'Agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata e la raccomandazione nell'archivio istituito ai sensi dell'articolo 103 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e trasmette entrambe al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 111

Azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107, le autorità competenti degli Stati membri decidono se sia necessario intervenire in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e, all'occorrenza, mantengono, variano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 112

Procedura per l'azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 110, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più 'autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali non figurano autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione di valutazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione adottata.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario per l'attuazione stabilito nell'accordo.

   In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglietto illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

   Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

   Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 110, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione di detto parere.

4. Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3 differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

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

   a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e

   b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

6. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 5, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 42.

7. L'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica alla decisione di cui al paragrafo 5, lettera b). Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 55 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

SEZIONE 5

RILEVAMENTO DEL SEGNALE

Articolo 113

Monitoraggio e rilevamento dei segnali

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati conformemente al capo III, le autorità competenti degli Stati membri, in collaborazione con l'Agenzia, adottano le misure seguenti:

   a) monitorare i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui agli articoli 44 e 45 nonché eventuali obblighi imposti a norma dell'articolo 87;

   b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;

   c) monitorare i dati della banca dati Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati e le modalità con cui tali rischi incidono sul rapporto rischi/benefici.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza procede all'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali di rischi nuovi o di rischi che sono cambiati o di modifiche del rapporto rischi/benefici. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessaria un'azione di follow-up, la valutazione di detti segnali e l'accordo su eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio sono svolti secondo un calendario proporzionato alla portata e alla gravità della questione.

3. L'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si informano reciprocamente nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto rischi/benefici.

4. Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto rischi/benefici.

SEZIONE 6

PROCEDURA D'URGENZA DELL'UNIONE

Articolo 114

Avvio di una procedura d'urgenza dell'Unione

1. Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, avvia la procedura di cui alla presente sezione ("procedura d'urgenza dell'Unione") informando gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione se:

   a) intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) intende vietare la fornitura di un medicinale;

   c) intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio; o

   d) ha ricevuto comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, in considerazione di preoccupazioni relative alla sicurezza, tale titolare ha interrotto la commercializzazione di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o intende avviare tale azione o non ha richiesto il rinnovo di una tale autorizzazione.

2. Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione, se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale. Tali informazioni indicano l'azione considerata e i relativi motivi.

   Gli Stati membri o la Commissione, secondo il caso, qualora sia ritenuta necessaria un'azione urgente in uno qualsiasi dei casi di cui al primo comma, avviano la procedura d'urgenza dell'Unione.

   Qualora la procedura d'urgenza dell'Unione non sia avviata, per i medicinali autorizzati ai sensi del capo III, sezioni 3 e 4, il caso è portato all'attenzione del gruppo di coordinamento.

   L'articolo 95 si applica nei casi in cui siano coinvolti interessi dell'Unione.

3. Qualora sia avviata la procedura d'urgenza dell'Unione, l'Agenzia verifica se la preoccupazione relativa alla sicurezza si riferisce a medicinali diversi da quello oggetto delle informazioni, o se è comune a tutti i medicinali appartenenti alla stessa serie o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale in questione sia autorizzato in più di uno Stato membro, l'Agenzia comunica tempestivamente al soggetto che ha avviato la procedura d'urgenza dell'Unione l'esito della verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 115 e 116. In caso contrario, la preoccupazione relativa alla sicurezza è affrontata dallo Stato membro interessato. L'Agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmette ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio l'informazione che la procedura d'urgenza dell'Unione è stata avviata.

4. Fatti salvi i paragrafi 1 e 2 e gli articoli 115 e 116, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la sanità pubblica, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul suo territorio, fino all'adozione di una decisione definitiva nel contesto della procedura d'urgenza dell'Unione. Esso informa la Commissione, l'Agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

5. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli 115 e 116, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente misure temporanee.

   Se la portata della procedura, quale stabilita a norma dei paragrafi 1 e 2, comprende medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, in qualsiasi fase della procedura d'urgenza dell'Unione la Commissione può adottare immediatamente misure temporanee riguardanti tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

6. Le informazioni di cui al presente articolo possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

   L'Agenzia, se accerta che la preoccupazione relativa alla sicurezza riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni o che detta preoccupazione è comune a tutti i medicinali della stessa serie o della stessa classe terapeutica, estende la portata della procedura di conseguenza.

   Se la portata della procedura d'urgenza dell'Unione riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata appartenenti a tale serie o a tale classe sono anch'essi inclusi nella procedura.

7. Quando comunica le informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, lo Stato membro mette a disposizione dell'Agenzia tutte le informazioni scientifiche pertinenti di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Articolo 115

Valutazione scientifica della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 114, paragrafi 1 e 2, l'Agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza dell'Unione attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio della procedura sui propri portali web nazionali dei medicinali.

   L'annuncio in questione specifica la questione deferita all'Agenzia a norma dell'articolo 114 e i medicinali e, se del caso, le sostanze attive in questione. Esso contiene informazioni relative al diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione

in commercio, degli operatori sanitari e del pubblico di presentare all'Agenzia informazioni pertinenti alla procedura e indica le modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione presentata all'Agenzia a norma dell'articolo 114. Il relatore di cui all'articolo 152 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano e con lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.

   Ai fini della valutazione di cui al primo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare osservazioni per iscritto.

   Se l'urgenza della questione lo consente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto concerne la portata e la gravità della preoccupazione relativa alla sicurezza. Le audizioni sono organizzate in linea con le modalità specificate dall'Agenzia e annunciate sul portale web europeo dei medicinali. L'annuncio specifica le modalità di partecipazione.

   L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 163 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

   Se un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio o un'altra persona che intende presentare informazioni dispone di dati riservati pertinenti all'oggetto della procedura può chiedere il permesso di trasmettere tali dati al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza nel corso di un'audizione non pubblica.

3. Entro 60 giorni dalla presentazione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sui quali è basata, tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti e le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione può includere una o più delle seguenti conclusioni:

   a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello di Unione;

   b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe svolgere un'ulteriore valutazione dei dati e il follow-up dei risultati di tale valutazione;

   c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché effettuare la valutazione di follow-up dei risultati di tale studio;

   d) gli Stati membri o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero attuare misure di minimizzazione del rischio;

   e) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, revocata o non rinnovata;

   f) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere variata.

4. Ai fini del paragrafo 3, lettera d), la raccomandazione specifica le misure raccomandate di minimizzazione del rischio ed eventuali condizioni o restrizioni cui dovrebbe essere soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il calendario per l'attuazione.

5. Ai fini del paragrafo 3, lettera f), se si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o nell'etichettatura o nel foglietto illustrativo, la raccomandazione suggerisce la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e indica in quale parte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo dovrebbero figurare.

Articolo 116

Follow-up di una raccomandazione formulata nel quadro della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Qualora la portata della procedura d'urgenza dell'Unione, quale stabilita dall'articolo 114, paragrafo 6, non comprenda autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la raccomandazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione concordata. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del suo presidente il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere, revocare o rifiutare il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

   Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglietto illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

   Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

   Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora la portata della procedura, quale stabilita nell'articolo 114, paragrafo 6, comprenda almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza,

esamina la raccomandazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni in questione. Qualora sia necessario adottare d'urgenza tale parere, su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può stabilire un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

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

   a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura d'urgenza dell'Unione;

   b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende, revoca o rifiuta il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

5. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 4, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 42.

6. L'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica alla decisione di cui al paragrafo 4, lettera b). Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 55 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

SEZIONE 7

MONITORAGGIO DEGLI STUDI SULLA SICUREZZA DOPO L'AUTORIZZAZIONE

Articolo 117

Studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. La presente sezione si applica agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in conformità ad obblighi imposti ai sensi dell'articolo 44 od 87, che contemplano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari.

2. La presente sezione lascia impregiudicate le norme dello Stato membro e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

3. Gli studi non sono effettuati qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso di un medicinale.

4. I pagamenti corrisposti agli operatori sanitari per la partecipazione a studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

5. L'autorità competente dello Stato membro può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare il protocollo e le relazioni di avanzamento alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è svolto.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale dello studio alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro 12 mesi dal termine della raccolta dei dati.

7. Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua un monitoraggio dei dati generati e ne esamina le conseguenze sul rapporto rischi/benefici del medicinale in questione.

   Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischi/benefici del medicinale è comunicata alle autorità competenti dello Stato membro in cui il medicinale sia stato autorizzato ai sensi dell'articolo 90.

   L'obbligo di cui al secondo comma non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107.

8. Gli articoli da 118 a 121 si applicano esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1 che sono effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma dell'articolo 44 od 87.

Articolo 118

Accordo su un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che si svolgono in un solo Stato membro che richiede lo studio conformemente all'articolo 87. Per tali studi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo all'autorità competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.

2. Entro 60 giorni dalla presentazione del progetto di protocollo di cui al paragrafo 1 l'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, pubblica:

   a) una lettera di approvazione del progetto di protocollo;

   b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione:

      i) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;

      ii) qualora ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; o

   c) una lettera indicante al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo studio costituisce una sperimentazione clinica che rientra nell'ambito d'applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014.

3. Lo studio può iniziare soltanto quando, a seconda dei casi, è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'autorità competente dello Stato membro o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Se è stata rilasciata una lettera di approvazione del progetto di protocollo di cui al paragrafo 2, lettera a), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette il protocollo alle autorità competenti degli Stati membri in cui si dovrà svolgere lo studio e può quindi iniziare lo studio sulla base del protocollo approvato.

Articolo 119

Aggiornamento di un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo sono presentate, prima della loro attuazione, secondo il caso, all'autorità nazionale competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. L'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, secondo il caso, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la propria approvazione o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa gli Stati membri nei quali è effettuato lo studio.

Articolo 120

Relazione finale concernente uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Dopo il completamento dello studio una relazione finale del medesimo è presentata all'autorità competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro 12 mesi dal temine della raccolta dei dati, fatto salvo il caso in cui detta autorità o detto comitato, a seconda del caso, abbia concesso una deroga scritta.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio valuta se i risultati dello studio incidano sull'autorizzazione e, se necessario, presenta alle autorità competenti degli Stati membri una domanda di variazione dell'autorizzazione in questione.
3. Unitamente alla relazione finale dello studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'autorità competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Articolo 121

Raccomandazioni in seguito alla presentazione di una relazione finale concernente studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi sui quali si fondano. Le raccomandazioni indicano eventuali posizioni divergenti e le relative motivazioni.

2. Quando sono formulate raccomandazioni sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento concordano una posizione sulla questione tenendo conto della raccomandazione di cui al paragrafo 1 e includono un calendario per l'attuazione della posizione concordata.

Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti dello Stato membro un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglietto illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è reso pubblicamente disponibile sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

3. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

4. Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

SEZIONE 8

ATTUAZIONE, ORIENTAMENTI E COMUNICAZIONE

Articolo 122

Misure di esecuzione relative alle attività di farmacovigilanza

1. Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva, la Commissione adotta misure di esecuzione nei settori seguenti per i quali sono previste attività di farmacovigilanza all'allegato I e agli articoli 96, 99, 100, da 105 a 107, 113, 118 e 120 fissando:

a) il contenuto e le norme in materia di gestione del master file del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) i requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità competenti degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) le norme in materia di uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

d) i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati;

e) il formato e il contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

f) il formato e il contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio in formato elettronico;

g) il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

2. Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 123

Orientamenti destinati a facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza

L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri e altre parti interessate, elabora:

a) orientamenti sulle buone pratiche di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

b) orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Articolo 124

Comunicazione in merito ai compiti di farmacovigilanza

L'Agenzia pubblica ogni tre anni una relazione sullo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri e dell'Agenzia. La prima relazione è resa pubblica entro il [tre anni dopo la data di applicazione del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]].

Capo X
Medicinali omeopatici e medicinali tradizionali di origine vegetale

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI OMEOPATICI

Articolo 125

Registrazione o autorizzazione di medicinali omeopatici

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali omeopatici fabbricati e immessi in commercio nell'Unione siano registrati a norma degli articoli 126 e 127 o autorizzati

conformemente all'articolo 133, paragrafo 1, ad eccezione dei medicinali omeopatici oggetto di registrazione o autorizzazione rilasciata conformemente alla legislazione nazionale fino al 31 dicembre 1993. Nei casi di registrazione si applicano il capo III, sezioni 3 e 4, e l'articolo 38, paragrafi 1, 2 e 3.

2. Gli Stati membri istituiscono una procedura semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici di cui all'articolo 126.

Articolo 126

Procedura semplificata di registrazione per medicinali omeopatici

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione i medicinali omeopatici che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

   a) via di somministrazione orale o esterna;

   b) assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale;

   c) grado di diluizione tale da garantire la sicurezza del medicinale.

   Ai fini della lettera c), il medicinale non può contenere più di una parte per 10 000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopatia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una prescrizione medica.

   Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare il primo comma, lettera c), per tener conto del progresso scientifico.

   Gli Stati membri stabiliscono, al momento della registrazione, il regime di prescrizione per la fornitura del medicinale omeopatico.

2. Alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti all'articolo 1, paragrafo 10, lettera c), all'articolo 30, al capo III, sezione 6, agli articoli 191, 195 e 204, fatta eccezione per la prova dell'efficacia terapeutica.

Articolo 127

Prescrizioni per la domanda di registrazione semplificata

La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali omeopatici ottenuti dagli stessi ceppi omeopatici. A tale domanda sono acclusi gli elementi seguenti che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di fabbricazione dei medicinali omeopatici in questione:

a) la denominazione scientifica o un'altra denominazione figurante in una farmacopea dei ceppi omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) un fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei ceppi omeopatici e ne dimostri l'utilizzo omeopatico mediante una bibliografia adeguata;

c) il fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e la descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione;

d) l'autorizzazione a fabbricare i medicinali omeopatici interessati;

e) una copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per lo stesso medicinale omeopatico in altri Stati membri;

f) uno o più modelli del confezionamento secondario e del confezionamento primario dei medicinali omeopatici da registrare;

g) i dati concernenti la stabilità del medicinale omeopatico.

Articolo 128

Applicazione delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ai medicinali omeopatici

1. L'articolo 38, paragrafi 4 e 6, gli articoli da 39 a 42 e l'articolo 95 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 126.

2. Il capo III, sezioni da 3 a 5, non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 133, paragrafo 2.

Articolo 129

Etichettatura dei medicinali omeopatici

I medicinali omeopatici, fatta eccezione per quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, sono etichettati in conformità delle disposizioni di cui al capo VI e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta sull'etichettatura in caratteri chiari e leggibili.

Articolo 130

Prescrizioni specifiche per l'etichettatura di determinati medicinali omeopatici

1. L'etichettatura e, se del caso, il foglietto illustrativo per i medicinali omeopatici di cui all'articolo 126, paragrafo 1, oltre alla menzione chiara della dicitura "medicinale omeopatico", recano le informazioni seguenti, e nessuna altra informazione:

   a) denominazione scientifica dei ceppi omeopatici, seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 4, punto 62);

   b) nome e indirizzo del titolare della registrazione e, se del caso, del fabbricante;

   c) modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;

   d) forma farmaceutica;

   e) data di scadenza in forma chiara (mese, anno);

   f) contenuto della confezione;

   g) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

   h) avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;

   i) numero del lotto di fabbricazione;

   j) numero di registrazione;

   k) dicitura "medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate";

   l) un'avvertenza all'utilizzatore di consultare un medico se i sintomi persistono.

Per quanto concerne il primo comma, lettera a), se il medicinale omeopatico è composto da due o più ceppi, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono esigere l'applicazione di talune modalità di etichettatura che consentano l'indicazione di quanto segue:

   a) prezzo del medicinale omeopatico;

   b) condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale.

Articolo 131

Pubblicità dei medicinali omeopatici

1. Il capo XIII si applica ai medicinali omeopatici.

2. In deroga al paragrafo 1, l'articolo 176, paragrafo 1, non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 126, paragrafo 1.

   Tuttavia, nella pubblicità di tali medicinali omeopatici possono essere utilizzate soltanto le informazioni di cui all'articolo 130, paragrafo 1.

Articolo 132

Scambio di informazioni sui medicinali omeopatici

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nell'Unione, e in particolare le informazioni di cui agli articoli 202 e 203.

Articolo 133

Altre prescrizioni per i medicinali omeopatici

1. Ai medicinali omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14; inoltre tali medicinali sono etichettati conformemente al capo VI.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme specifiche per le prove non cliniche e gli studi clinici relativi ai medicinali omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, conformemente ai principi e alle caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro.

   In tal caso, lo Stato membro notifica alla Commissione le norme specifiche vigenti.

3. Il capo IX si applica ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1. Il capo XI, il capo XII, sezione 1, e il capo XIV si applicano ai medicinali omeopatici.

SEZIONE 2

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE

Articolo 134

Procedura semplificata di registrazione per medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione ("registrazione fondata sull'impiego tradizionale") i medicinali di origine vegetale che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

   a) le loro indicazioni terapeutiche sono esclusivamente quelle appropriate per i medicinali tradizionali di origine vegetale che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono concepiti per e destinati ad essere utilizzati senza controllo medico per la diagnosi o per la prescrizione o il controllo del trattamento;

   b) ne è prevista la somministrazione solo ad un determinato dosaggio e secondo una determinata posologia;

   c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

   d) è trascorso il periodo di impiego tradizionale di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettera c);

   e) i dati relativi all'impiego tradizionale del medicinale di origine vegetale di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettera c), sono sufficienti.

   I dati relativi all'impiego di un medicinale di cui al primo comma, lettera e), sono considerati sufficienti se il medicinale di origine vegetale ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga all'articolo 4, paragrafo 1, punto 64), la presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistano prove ben documentate, non impedisce al medicinale di origine vegetale di essere ammissibile alla registrazione conformemente al paragrafo 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui alla presente sezione non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengano che un medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui al paragrafo 1 ("medicinale tradizionale di origine vegetale") soddisfi i criteri per un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente all'articolo 5 o per la registrazione semplificata conformemente all'articolo 126.

Articolo 135

Presentazione del fascicolo per un medicinale tradizionale di origine vegetale

1. Il richiedente e il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale sono stabiliti nell'Unione.

2. Per la registrazione fondata sull'impiego tradizionale il richiedente presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Articolo 136

Prescrizioni per la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale

1. La domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale è corredata dagli elementi seguenti:

   a) informazioni e documenti:

      i) di cui all'allegato I, punti 1, 2, 3, da 5 a 9, 16 e 17;

      ii) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'allegato I;

      iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto privo delle informazioni cliniche di cui all'allegato V;

      iv) in caso di associazioni di cui all'articolo 4, paragrafo 1, punto 64), o all'articolo 134, paragrafo 2, le informazioni di cui all'articolo 134, paragrafo 1, primo comma, lettera e), relative all'associazione in quanto tale; se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati riguardano anche le singole sostanze attive;

   b) ogni autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro o in un paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale di origine vegetale e i dettagli concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione nell'Unione o in un paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascuna di tali decisioni;

   c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale di origine vegetale in questione o un medicinale corrispondente ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno 15 anni nell'Unione;

   d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente a una relazione di esperti e, su ulteriore richiesta dell'autorità competente dello Stato membro, i dati necessari per la valutazione della sicurezza del medicinale di origine vegetale in questione.

   Ai fini del primo comma, lettera c), su richiesta dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale esprime un parere sull'adeguatezza delle evidenze a dimostrazione dell'impiego di lunga data di cui al primo comma, lettera c), del medicinale di origine vegetale in questione o del medicinale di origine vegetale corrispondente. Lo Stato membro presenta la documentazione pertinente a sostegno del deferimento.

   Ai fini del primo comma, lettera d), se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati di cui al primo comma, lettera a), punto iv), riguardano anche le singole sostanze attive.

   L'allegato II si applica per analogia alle informazioni e ai documenti di cui al primo comma, lettera a).

2. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera c), si intende soddisfatto anche nel caso il cui il medicinale di origine vegetale sia stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo dei componenti del medicinale di origine vegetale sia stato ridotto.

3. Qualora il medicinale di origine vegetale sia stato impiegato nell'Unione da meno di 15 anni, ma risulti altrimenti ammissibile alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale conformemente al paragrafo 1, l'autorità competente dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale per il medicinale tradizionale di origine vegetale rinvia detta domanda al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e presenta la documentazione pertinente a sostegno di tale deferimento.

   Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale valuta se sono soddisfatti i criteri diversi dal periodo di utilizzo transitorio per una registrazione fondata sull'impiego tradizionale di cui all'articolo 134. Se lo ritiene possibile, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige una monografia dell'Unione sulle erbe come stabilito all'articolo 141, paragrafo 3, che è tenuta in considerazione dall'autorità competente dello Stato membro quando adotta la decisione definitiva in merito alla domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale.

Articolo 137

Domanda di mutuo riconoscimento relativa a medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Il capo III, sezioni da 3 a 5, si applica per analogia alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse ai sensi dell'articolo 134, purché:

   a) sia stata redatta una monografia dell'Unione sulle erbe ai sensi dell'articolo 141, paragrafo 3; o

   b) il medicinale tradizionale di origine vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparazioni vegetali o loro associazioni figuranti nell'elenco di cui all'articolo 139.

2. Per i medicinali tradizionali di origine vegetale non rientranti nell'ambito di applicazione del paragrafo 1, l'autorità competente di ciascuno Stato membro, nel valutare una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate dall'autorità competente di un altro Stato membro ai sensi della presente sezione.

Articolo 138

Rifiuto della registrazione di medicinali tradizionali di origine vegetale

1. La registrazione fondata sull'impiego tradizionale è rifiutata qualora la domanda non sia conforme agli articoli 134, 135 o 136 oppure qualora sia soddisfatta almeno una delle condizioni seguenti:

   a) la composizione qualitativa o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;

   b) le indicazioni terapeutiche non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 134;

c) il medicinale tradizionale di origine vegetale potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

2. Le autorità competenti degli Stati membri notificano al richiedente, alla Commissione e a qualsiasi autorità competente dello Stato membro che ne faccia richiesta le decisioni di rifiuto della registrazione fondata sull'impiego tradizionale nonché le motivazioni di tale rifiuto.

Articolo 139

Elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni

1. La Commissione adotta atti di esecuzione per stabilire un elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni da utilizzare in medicinali tradizionali di origine vegetale, tenendo conto del progetto di elenco elaborato dal gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. Nell'elenco figura, per ogni singola sostanza vegetale, l'indicazione terapeutica, il dosaggio specifico e la posologia, la via di somministrazione e qualunque altra informazione necessaria ai fini dell'uso sicuro della sostanza vegetale in questione quale medicinale tradizionale di origine vegetale.

2. Se la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad una preparazione vegetale o a una loro associazione figurante nell'elenco di cui al paragrafo 1, non sono richiesti i dati di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettere b), c) e d), e l'articolo 138, paragrafo 1, lettere c) e d), non si applica.

3. Se una sostanza vegetale, una preparazione vegetale o una loro associazione non figura più nell'elenco di cui al paragrafo 1, le registrazioni di medicinali di origine vegetale contenenti tale sostanza rilasciate ai sensi del paragrafo 2 sono revocate, salvo nel caso in cui vengano presentati entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 136, paragrafo 1.

Articolo 140

Altre prescrizioni per i medicinali tradizionali di origine vegetale

1. L'articolo 1, paragrafo 5, lettere a) e b), l'articolo 1, paragrafo 10, lettera c), gli articoli da 6 a 8, gli articoli 29, 30, 44, 46, 90, 155, l'articolo 188, paragrafi 1 e 11, gli articoli 191, 195, 196 e 198, l'articolo 199, paragrafo 2, gli articoli 202, 203 e 204 e i capi IX e XI della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CE della Commissione[40], si applicano mutatis mutandis alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse a norma della presente sezione.

[40] Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22).

2. In aggiunta alle prescrizioni di cui agli articoli da 63 a 66, da 70 a 79 e all'allegato IV, l'etichettatura e il foglietto illustrativo di un medicinale tradizionale di origine vegetale recano una dicitura che precisi quanto segue:

   a) il prodotto è un medicinale tradizionale di origine vegetale da utilizzare per una o più indicazioni terapeutiche specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data; e

   b) l'utilizzatore dovrebbe consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale tradizionale di origine vegetale in questione o qualora insorgano effetti avversi non riportati nel foglietto illustrativo.

   Uno Stato membro può esigere che l'etichettatura e il foglietto illustrativo indichino anche il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

3. Oltre alle prescrizioni di cui al capo XIII, la pubblicità di un medicinale tradizionale di origine vegetale registrato a norma della presente sezione contiene la seguente dicitura: medicinale tradizionale di origine vegetale da utilizzare per una o più indicazioni terapeutiche specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data.

Articolo 141

Gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale

1. È istituito un gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale quale menzionato all'articolo 142 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Tale gruppo di lavoro fa parte dell'Agenzia ed ha le competenze seguenti:

   a) per quanto riguarda le registrazioni fondate sull'impiego tradizionale:

      i) svolgere i compiti di cui all'articolo 136, paragrafi 1 e 3;

      ii) svolgere i compiti di cui all'articolo 137;

      iii) preparare un progetto di elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni di cui all'articolo 139, paragrafo 1;

      iv) redigere monografie dell'Unione relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale di cui al paragrafo 3;

   b) per quanto riguarda le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di origine vegetale, redigere monografie dell'Unione sulle erbe relative ai medicinali di origine vegetale di cui al paragrafo 3;

   c) per quanto riguarda i deferimenti all'Agenzia di cui al capo III, sezione 5, o all'articolo 95, concernenti medicinali tradizionali di origine vegetale di cui all'articolo 134, svolgere i compiti di cui all'articolo 41;

   d) laddove una questione relativa a medicinali contenenti sostanze vegetali diversi dai medicinali fondati sull'impiego tradizionale è deferita all'Agenzia a norma del capo III, sezione 5, o dell'articolo 95, esprimere, se del caso, un parere sulla sostanza vegetale.

   Un coordinamento adeguato con il comitato per i medicinali per uso umano è assicurato da una procedura che deve essere stabilita dal direttore esecutivo dell'Agenzia secondo quanto previsto dall'articolo 145, paragrafo 10, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

2. Ciascuno Stato membro nomina, per un mandato di tre anni che può essere rinnovato, un membro del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e un suo supplente.

I supplenti rappresentano i membri e votano in loro assenza. I membri e i supplenti sono scelti sulla base delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei medicinali di origine vegetale e rappresentano le autorità competenti degli Stati membri.

I membri del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale possono essere accompagnati da esperti competenti in particolari settori scientifici o tecnici.

3. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige monografie dell'Unione sulle erbe relative ai medicinali di origine vegetale per quanto concerne le domande presentate ai sensi dell'articolo 13, nonché relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale.

Nell'esaminare una domanda le autorità competenti degli Stati membri tengono conto delle monografie dell'Unione sulle erbe qualora queste siano state redatte. Qualora non sia ancora disponibile una monografia dell'Unione sulle erbe, si può fare riferimento ad altre monografie, pubblicazioni o dati pertinenti.

Quando sono redatte nuove monografie dell'Unione sulle erbe, il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale valuta se occorra modificare di conseguenza il fascicolo di registrazione. Il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale comunica le eventuali modifiche all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Le monografie sulle erbe sono pubblicate.

4. Le disposizioni di cui all'articolo 146, paragrafi da 3 a 5, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] che si applicano al gruppo di lavoro si applicano per analogia al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale.

5. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale stabilisce il proprio regolamento interno.

Capo XI
Fabbricazione e importazione

SEZIONE 1

FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI MEDICINALI

Articolo 142

Autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia soggetta ad un'autorizzazione ("autorizzazione alla fabbricazione"). L'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

3. In deroga al paragrafo 2, non è richiesta alcuna autorizzazione alla fabbricazione nei casi seguenti:

   a) per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione eseguiti, soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni; o

   b) per siti decentrati che eseguono fasi di fabbricazione o di sperimentazione sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale di cui all'articolo 151, paragrafo 3.

4. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche per le importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi in uno Stato membro.

   Il presente capo, l'articolo 195, paragrafo 5, e l'articolo 198 si applicano alle importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi.

5. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

Articolo 143

Prescrizioni per un'autorizzazione alla fabbricazione

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla fabbricazione, il richiedente presenta per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

   Tale domanda comprende le informazioni seguenti:

   a) i medicinali e le forme farmaceutiche che si intende fabbricare o importare e le operazioni di fabbricazione che si intende realizzare e il luogo in cui si svolgerà l'attività;

   b) prove del fatto che il richiedente dispone, per la fabbricazione o l'importazione dei prodotti di cui sopra, di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo adeguati e sufficienti, conformi agli obblighi di legge previsti dallo Stato membro interessato sia per la fabbricazione e il controllo sia per la conservazione dei medicinali, conformemente all'articolo 8;

   c) prove del fatto che il richiedente dispone dei servizi di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 151;

   d) spiegazione che indichi se il sito è il sito centrale responsabile della vigilanza di siti decentrati.

2. Nella sua domanda il richiedente fornisce per via elettronica le informazioni a sostegno degli elementi di cui sopra.

Articolo 144

Rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. I rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro interessato effettuano un'ispezione per accertare l'esattezza delle informazioni contenute nella domanda presentata a norma dell'articolo 143.

   Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma ed entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 143, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

2. Per garantire che le informazioni di cui all'articolo 143 siano debitamente presentate, l'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla fabbricazione soggetta a condizioni.

   Per i siti centrali, un'autorizzazione alla fabbricazione comprende per ciascun sito decentrato una conferma scritta del fatto che il fabbricante del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 160 effettuando audit periodici a norma dell'articolo 147, paragrafo 1, primo comma, lettera f).

3. L'autorizzazione alla fabbricazione si applica unicamente ai medicinali, alle forme farmaceutiche, alle operazioni di fabbricazione e ai locali specificati nella domanda, nonché ai locali del sito centrale corrispondente qualora attività decentrate di fabbricazione o sperimentazione siano svolte in siti decentrati registrati a norma dell'articolo 148.

Articolo 145

Modifiche di un'autorizzazione alla fabbricazione

Se il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione chiede una modifica di una qualsiasi delle informazioni di cui all'articolo 143, paragrafo 1, secondo comma, l'autorità competente dello Stato membro modifica l'autorizzazione alla fabbricazione entro 30 giorni da tale richiesta. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

Articolo 146

Richiesta di informazioni aggiuntive

L'autorità competente dello Stato membro può richiedere al richiedente di presentare informazioni aggiuntive riguardo a quelle fornite in applicazione dell'articolo 143, paragrafo 1, e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 151; laddove l'autorità competente dello Stato membro formuli tale richiesta, i termini di cui all'articolo 144, paragrafo 1, secondo comma e all'articolo 145 sono sospesi fino alla presentazione delle informazioni aggiuntive.

Articolo 147

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione:

   a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne sia la fabbricazione sia i controlli;

b) smaltiscano i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio soltanto conformemente alla legislazione degli Stati membri;

c) comunichino preventivamente all'autorità competente dello Stato membro qualsiasi modifica che desiderino apportare alle informazioni fornite a norma dell'articolo 143;

d) consentano ai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro di accedere ai loro locali e, qualora attività di fabbricazione o di sperimentazione connesse a quelle di un sito centrale siano svolte presso il sito decentrato, ai locali dei siti centrali o decentrati in qualsiasi momento;

e) permettano alle persone qualificate di cui all'articolo 151 di espletare i loro compiti, , se del caso anche presso siti decentrati, ad esempio mettendo a loro disposizione tutte le risorse necessarie;

f) rispettino, presso qualsiasi sito pertinente e in qualsiasi momento, i principi delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali;

g) utilizzino soltanto sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive;

h) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ottengano informazioni sul fatto che i medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione della loro autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati, o si sospetta siano falsificati, indipendentemente dalla modalità di distribuzione dei medicinali;

i) verifichino che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui ricevono le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti; e

j) verifichino l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.

Per quanto concerne il primo comma, lettera c), in ogni caso l'autorità competente dello Stato membro è informata immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 143, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 151.

Ai fini delle lettere f) e g), i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione verificano che il fabbricante o i distributori di sostanze attive si attengano rispettivamente alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione effettuando audit presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. I titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione verificano tale conformità direttamente o tramite un soggetto che agisce per loro conto nel contesto di un contratto.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate sulla base di una valutazione formale del rischio.

3. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione accertate conformemente al paragrafo 2 siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione documenta le misure adottate conformemente ai paragrafi 1 e 2.

Articolo 148

Processo di registrazione e di iscrizione dei siti decentrati

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale registra tutti i suoi siti decentrati conformemente alle disposizioni del presente articolo.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale chiede all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato di registrare il sito decentrato.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può iniziare l'attività presso il sito decentrato connesso con il sito centrale soltanto se il sito decentrato è registrato nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15, e nella banca dati l'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato stabilisce il collegamento con l'autorizzazione del sito centrale corrispondente.

4. L'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato è responsabile, a norma dell'articolo 188, della sorveglianza delle attività di fabbricazione e di sperimentazione svolte presso il sito decentrato.

5. Ai fini del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale presenta un modulo di registrazione contenente quanto meno le informazioni seguenti:

   a) nome o ragione sociale e indirizzo permanente del sito decentrato, nonché prova dello stabilimento nell'Unione;

   b) i medicinali sottoposti a fasi di fabbricazione o di sperimentazione presso il sito decentrato, comprese le attività di fabbricazione o di sperimentazione da svolgere in relazione a tali medicinali;

   c) informazioni relative ai locali del sito decentrato e alle attrezzature tecniche per svolgere le attività pertinenti;

   d) il riferimento all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale;

   e) la conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma, che il fabbricante del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 160 mediante lo svolgimento di audit.

6. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 può decidere di effettuare un'ispezione di cui all'articolo 188, paragrafo 1, primo comma, lettera a). In tali casi, tale autorità competente coopera con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza del sito centrale.

7. A seguito della registrazione del sito decentrato a norma del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale iscrive il sito decentrato registrato nell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.

8. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 coopera con le autorità pertinenti responsabili della sorveglianza delle attività di fabbricazione o di sperimentazione ai sensi di altri atti dell'Unione per quanto concerne:

   a) i medicinali fabbricati in un sito decentrato la cui sperimentazione o fabbricazione comporta l'uso di materie prime, i medicinali disciplinati da altre

normative dell'Unione pertinenti o i medicinali destinati ad essere combinati con dispositivi medici;

b) i casi in cui attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate ai medicinali contenenti, costituiti da o derivati da una sostanza di origine umana per i quali attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate presso un sito decentrato autorizzato anche a norma del [regolamento sulle sostanze di origine umana].

9. Se del caso, le autorità competenti dello Stato membro che effettua la sorveglianza dei siti centrali e decentrati possono mettersi in contatto con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 149

Condizioni relative alle caratteristiche di sicurezza

1. Le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV non sono rimosse od occultate, completamente o parzialmente, fatto salvo il caso in cui siano soddisfatte le condizioni seguenti:

a) il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione verifica, prima di rimuovere od occultare completamente o parzialmente tali caratteristiche di sicurezza, che il medicinale in questione sia autentico e non sia stato manomesso;

b) il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione si conforma all'allegato IV sostituendo tali caratteristiche di sicurezza con caratteristiche di sicurezza equivalenti per quanto concerne la possibilità di verificare l'autenticità, l'identificazione e la possibilità di fornire la prova della manomissione del medicinale. Tale sostituzione è effettuata senza aprire il confezionamento primario.

Le caratteristiche di sicurezza si considerano equivalenti se:

i) sono conformi alle prescrizioni stabilite negli atti delegati adottati ai sensi dell'articolo 67, paragrafo 2; e

ii) sono parimenti efficaci per consentire la verifica dell'autenticità e l'identificazione del medicinale, nonché per fornire la prova della manomissione del medicinale;

c) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è effettuata in conformità con le buone prassi di fabbricazione dei medicinali applicabili; e

d) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è soggetta alla sorveglianza dell'autorità competente dello Stato membro.

2. I titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione, inclusi quelli che svolgono le attività di cui al paragrafo 1, sono considerati come fabbricanti e, pertanto, ritenuti responsabili per eventuali danni nei casi e alle condizioni di cui alla direttiva 85/374/CEE.

Articolo 150

Medicinali potenzialmente falsificati

1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 2, e fatto salvo il capo XII, sezione 1, gli Stati membri adottano le misure necessarie per evitare che entrino in circolazione medicinali introdotti nell'Unione, ma non destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, qualora sussistano motivi sufficienti per sospettare che tali prodotti siano falsificati.

2. Gli Stati membri organizzano incontri con organizzazioni di pazienti e di consumatori e, se necessario, con funzionari delle autorità di contrasto degli Stati membri, al fine di comunicare al pubblico le informazioni sulle azioni intraprese nel settore della prevenzione e dell'applicazione della normativa per contrastare la falsificazione di medicinali.

3. Al fine di stabilire quali siano le misure necessarie di cui al paragrafo 1, alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare il paragrafo 1 specificando i criteri da tenere in considerazione e le verifiche da effettuare in sede di valutazione della natura potenzialmente falsificata dei medicinali introdotti nell'Unione ma non destinati a essere immessi in commercio.

Articolo 151

Disponibilità di una persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa dei servizi di almeno una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione, conformemente alle condizioni di cui all'articolo 152, responsabile in particolare dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, che è una persona fisica e soddisfa personalmente le condizioni di cui all'allegato III, può assumersi la responsabilità di cui al paragrafo 1.

3. Se l'autorizzazione alla fabbricazione è concessa a un sito centrale specificato nella domanda a norma dell'articolo 144, paragrafo 3, la persona qualificata di cui al paragrafo 1 è responsabile anche dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153, paragrafo 4, per quanto concerne i siti decentrati.

Articolo 152

Qualificazione della persona qualificata

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 151 soddisfi le condizioni di qualificazione previste dall'allegato III.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione e la persona qualificata garantiscono che l'esperienza pratica acquisita sia adeguata ai tipi di prodotti da certificare.

3. L'autorità competente dello Stato membro può stabilire le opportune procedure amministrative intese a verificare che una persona qualificata di cui al paragrafo 1 soddisfi le condizioni di cui all'allegato III.

Articolo 153

Responsabilità della persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la persona qualificata di cui all'articolo 151, fatti salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, abbia, nel rispetto delle procedure previste all'articolo 154, la responsabilità di vigilare affinché:

   a) nel caso di medicinali fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di produzione di medicinali sia stato fabbricato e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) nel caso di medicinali importati da paesi terzi, anche se fabbricati nell'Unione, ogni lotto di produzione sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di tutte le altre prove o verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, la persona qualificata di cui all'articolo 151 assicura che sul confezionamento siano state apposte le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV.

   I lotti di medicinali che sono stati oggetto dei controlli di cui al primo comma, lettera b), in uno Stato membro sono dispensati da detti controlli quando sono commercializzati in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), per medicinali importati da un paese terzo quando l'Unione ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il fabbricante applichi norme di buone prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dall'Unione e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata attesta che ogni lotto di produzione è conforme alle disposizioni del presente articolo in un registro o formato equivalente previsto a tal fine; tale registro o formato equivalente è tenuto aggiornato durante il periodo in cui le operazioni sono effettuate e resta a disposizione dei rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro per il periodo specificato nelle disposizioni dello Stato membro interessato e, in ogni caso, per almeno cinque anni.

4. Ai fini dell'articolo 151, paragrafo 3, la persona qualificata provvede inoltre a:

   a) sorvegliare che le attività di fabbricazione o di sperimentazione svolte presso i siti decentrati siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione pertinenti di cui all'articolo 160 e siano conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) fornire una conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma;

   c) notificare all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato un elenco delle modifiche intervenute per quanto riguarda le informazioni fornite nel modulo di registrazione presentato a norma dell'articolo 148, paragrafo 5.

Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza dei medicinali fabbricati o sperimentati presso il sito decentrato deve essere immediatamente notificata.

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare il primo comma, lettera c), specificando la notifica effettuata dalla persona qualificata.

Articolo 154

Disciplina professionale

1. Gli Stati membri assicurano l'adempimento dei compiti della persona qualificata di cui all'articolo 151, mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

2. Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di una persona qualificata di cui all'articolo 151 a decorrere dal momento dell'apertura di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti per inadempimento dei suoi compiti di cui all'articolo 153.

Articolo 155

Certificato per l'esportazione di un medicinale

1. Gli Stati membri certificano, a richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità competenti di un paese terzo importatore, che un fabbricante di medicinali è in possesso dell'autorizzazione alla fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati, gli Stati membri:

   a) rispettano le vigenti disposizioni amministrative dell'Organizzazione mondiale della sanità;

   b) forniscono, per i medicinali già autorizzati nel loro territorio e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato dagli stessi a norma dell'articolo 43.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti responsabili del rilascio del certificato di cui al paragrafo 1 una dichiarazione che illustri i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

SEZIONE 2

FABBRICAZIONE, IMPORTAZIONE E DISTRIBUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

Articolo 156

Fabbricazione di sostanze attive

Ai fini della presente direttiva, la fabbricazione di sostanze attive utilizzate nel processo di fabbricazione di un medicinale comprende sia la fabbricazione totale e parziale o l'importazione di una sostanza attiva, sia i vari processi di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione delle sostanze attive nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore di sostanze attive.

Articolo 157

Registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive

1. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti.

2. Il modulo di registrazione, da presentare per via elettronica, comprende almeno le informazioni seguenti:

   a) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente;

   b) le sostanze attive da importare, fabbricare o distribuire;

   c) le informazioni relative ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività.

3. I soggetti di cui al paragrafo 1 trasmettono, per via elettronica, il modulo di registrazione all'autorità competente dello Stato membro almeno 60 giorni prima dell'inizio previsto della loro attività.

4. L'autorità competente dello Stato membro può decidere, in base a una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro comunica al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non inizia prima che l'autorità competente dello Stato membro abbia notificato al richiedente che può avviare l'attività. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro non ha comunicato al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, il richiedente può avviare l'attività.

5. Con cadenza annuale i soggetti di cui al paragrafo 1 comunicano, per via elettronica, all'autorità competente dello Stato membro un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata.

6. L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni fornite in conformità del paragrafo 2 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

Articolo 158

Condizioni per l'importazione di sostanze attive

1. Gli Stati membri prendono le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive specificati negli atti delegati adottati conformemente all'articolo 160.

2. Le sostanze attive sono importate solo se sono soddisfatte le seguenti condizioni:

   a) le sostanze attive sono state fabbricate secondo principi delle buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 160; e

   b) le sostanze attive sono accompagnate da una conferma scritta rilasciata dall'autorità competente del paese terzo esportatore attestante che:

i) i principi delle buone prassi di fabbricazione applicabili al sito di fabbricazione in cui è fabbricata la sostanza attiva esportata sono almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 160;

ii) il sito di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della sanità pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione; e

iii) in caso di constatazione di non conformità, le relative informazioni sono trasmesse senza indebito ritardo dal paese terzo esportatore all'Unione.

3. Le condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), non si applicano se il paese esportatore figura nell'elenco di cui all'articolo 159, paragrafo 2.

4. Qualsiasi autorità competente di uno Stato membro può derogare alle condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), per un periodo non superiore alla validità del certificato di buone prassi di fabbricazione rilasciato a norma dell'articolo 188, paragrafo 13, se un sito di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione è stato ispezionato dall'autorità competente di uno Stato membro ed è risultato conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione stabiliti a norma dell'articolo 160.

Articolo 159

Sostanze attive importate a partire da paesi terzi

1. Su richiesta di un paese terzo, la Commissione valuta se il quadro normativo di tale paese applicabile alle sostanze attive esportate nell'Unione e le corrispondenti attività di controllo e di applicazione della normativa assicurino un livello di tutela della sanità pubblica equivalente a quello dell'Unione.

La valutazione è effettuata mediante un esame della relativa documentazione presentata per via elettronica e, a meno che esistano accordi di cui all'articolo 153, paragrafo 2, che coprano questo settore di attività, tale valutazione prevede anche un esame in loco del sistema normativo del paese terzo e, se necessario, un'ispezione con osservatori presso uno o più siti di fabbricazione di sostanze attive del paese terzo.

2. Sulla base della valutazione di cui al paragrafo 1, la Commissione può adottare atti di esecuzione per includere il paese terzo in un elenco e per applicare le prescrizioni di cui al secondo comma. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Nel valutare il paese terzo conformemente al paragrafo 1, la Commissione tiene conto degli elementi seguenti:

a) le norme del paese in materia di buone prassi di fabbricazione;

b) la regolarità delle ispezioni per verificare la conformità alle buone prassi di fabbricazione;

c) l'efficacia nell'applicazione delle buone prassi di fabbricazione;

d) la regolarità e la rapidità con cui il paese terzo trasmette le informazioni relative ai casi di non conformità da parte dei fabbricanti di sostanze attive.

3. La Commissione verifica regolarmente il rispetto delle condizioni definite al paragrafo 1. La prima verifica è effettuata non oltre tre anni dopo l'inserimento del paese terzo nell'elenco di cui al paragrafo 2.

4. La Commissione procede alla valutazione di cui al paragrafo 1 e alla verifica di cui al paragrafo 3 in cooperazione con l'Agenzia e con le autorità competenti degli Stati membri.

SEZIONE 3

PRINCIPI DELLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE E DI DISTRIBUZIONE

Articolo 160

Norme applicabili ai medicinali e alle sostanze attive

La Commissione può adottare atti di esecuzione conformemente all'articolo 214, paragrafo 2, al fine di integrare la presente direttiva specificando:

a) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione dei medicinali, integrati, se del caso, da misure specifiche applicabili in particolare alle forme farmaceutiche, ai medicinali o alle attività di fabbricazione in linea con i principi delle buone prassi di fabbricazione;

b) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione delle sostanze attive.

Se del caso, tali principi sono specificati in modo coerente con eventuali principi di buone prassi stabiliti nel contesto di un altro quadro giuridico dell'Unione.

Articolo 161

Norme applicabili agli eccipienti

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva per quanto riguarda la valutazione formale del rischio volta ad accertare le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti di cui all'articolo 147, paragrafo 2. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di casi pregressi di difetti di qualità.

Capo XII
Distribuzione all'ingrosso e vendita a distanza

SEZIONE 1

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO E BROKERAGGIO DI MEDICINALI

Articolo 162

Distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Fatto salvo l'articolo 5, gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate affinché siano distribuiti sul loro territorio unicamente medicinali per cui sia stata

rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme al diritto dell'Unione.

2. In caso di distribuzione all'ingrosso, compreso lo stoccaggio, i medicinali sono oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata o un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

3. I distributori che intendono importare un medicinale da un altro Stato membro notificano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro in cui il medicinale deve essere importato la propria intenzione di importare detto prodotto.

4. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la notifica di cui al paragrafo 3 all'autorità competente dello Stato membro lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione di tale Stato membro e le tariffe spettanti all'autorità competente dello Stato membro per l'esame della notifica.

5. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il distributore presenta la stessa notifica di cui al paragrafo 3 all'Agenzia che sarà incaricata di verificare il rispetto delle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione in materia di medicinali e dalle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ai fini di tale verifica, all'Agenzia spetta il versamento di una tariffa.

Articolo 163

Autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato adotta tutte le misure appropriate per garantire che la distribuzione all'ingrosso dei medicinali sia soggetta a un'autorizzazione a esercitare l'attività di grossista di medicinali ("autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso"). L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso indica i locali, i medicinali e le operazioni di distribuzione all'ingrosso per i quali è valida.

2. Quando le persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico possono esercitare, in forza della legislazione nazionale, anche un'attività di grossista, esse sono soggette all'autorizzazione di cui al paragrafo 1.

3. L'autorizzazione alla fabbricazione richiesta a norma dell'articolo 142 comprende un'autorizzazione a distribuire all'ingrosso i medicinali cui si riferisce. Un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso non dispensa dall'obbligo di cui all'articolo 142 di possedere un'autorizzazione alla fabbricazione e di rispettare le condizioni stabilite al riguardo, anche quando l'attività di fabbricazione o di importazione è esercitata a titolo di attività collaterale.

4. L'autorità competente dello Stato membro interessato inserisce le informazioni relative alle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

5. L'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso per locali situati nel proprio territorio provvede affinché i controlli delle persone autorizzate ad esercitare l'attività di grossista di medicinali e le ispezioni dei loro locali siano effettuati con frequenza adeguata.

L'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso la sospende o la revoca qualora cessino di essere soddisfatte le condizioni per il rilascio di tale autorizzazione di cui all'articolo 162. In tal caso, lo Stato membro informa senza indebito ritardo gli altri Stati membri e la Commissione.

6. Se un'autorità competente di uno Stato membro ritiene che le condizioni per il rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 162 non siano soddisfatte per quanto riguarda l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso rilasciata dall'autorità competente di un altro Stato membro, essa informa senza indebito ritardo la Commissione e l'autorità competente dell'altro Stato membro. L'autorità competente dell'altro Stato membro prende ogni misura che ritiene necessaria e comunica alla Commissione e all'autorità competente del primo Stato membro le misure adottate prese ed i relativi motivi.

Articolo 164

Prescrizioni per un'autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso i richiedenti presentano per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

2. La domanda di cui al paragrafo 1 comprende le informazioni seguenti:

   a) una conferma e prove del fatto che i richiedenti dispongono di locali, di impianti e di attrezzature idonei e adeguati, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;

   b) una conferma e prove del fatto che i richiedenti dispongono di personale adeguatamente formato, ed in particolare di una persona qualificata designata quale responsabile, che soddisfa le condizioni previste dalla legislazione dello Stato membro interessato;

   c) un impegno a rispettare gli obblighi cui i richiedenti sono soggetti a norma dell'articolo 166.

Articolo 165

Rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. I rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro interessato effettuano un'ispezione per confermare l'esattezza delle informazioni fornite a norma dell'articolo 164.

   Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma ed entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 164, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro interessato può chiedere al richiedente di fornire, per via elettronica, tutte le informazioni necessarie per il rilascio dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso. In tal caso il termine di cui al paragrafo 1 è sospeso fino a quando saranno fornite le informazioni aggiuntive richieste.

3. L'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso soggetta a condizioni.

4. L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso si applica soltanto ai locali specificati nell'autorizzazione.

Articolo 166

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. Gli Stati membri assicurano che i titolari delle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso:

   a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne la distribuzione all'ingrosso;

   b) consentano ai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro di accedere in qualsiasi momento ai loro locali, ai loro impianti e alle loro attrezzature di cui all'articolo 164, paragrafo 2, lettera a);

   c) si procurino, anche mediante operazioni finanziarie, gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone che sono a loro volta in possesso di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso nell'Unione o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 163, paragrafo 3;

   d) forniscano, anche mediante operazioni finanziarie, medicinali unicamente a persone che sono a loro volta titolari di autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso o autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico;

   e) accertino che i medicinali ricevuti non siano falsificati, verificando le caratteristiche di sicurezza riportate sul confezionamento secondario, conformemente alle disposizioni degli atti delegati adottati a norma dell'articolo 67, paragrafo 2, secondo comma;

   f) possiedano un piano d'emergenza che assicuri l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dalle autorità competenti o effettuata in cooperazione con il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in oggetto;

   g) tengano registri contenenti, per i medicinali ricevuti, spediti od oggetto di brokeraggio, almeno le informazioni seguenti:

      i) la data di ricevimento, spedizione o brokeraggio del medicinale;

      ii) la denominazione del medicinale;

      iii) la quantità del medicinale ricevuto, fornito od oggetto di brokeraggio;

      iv) il nome e l'indirizzo del fornitore del medicinale o del destinatario, a seconda dei casi;

      v) il numero di lotto dei medicinali, almeno per quelli che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67;

   h) tengano i registri di cui alla lettera g) a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, a fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

   i) osservino i principi delle buone prassi di distribuzione dei medicinali di cui all'articolo 160;

j) gestiscano un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione del rischio in relazione alle loro attività;

k) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito ai medicinali ricevuti o proposti che identifichino come falsificati o sospettino siano falsificati;

l) garantiscano costantemente la fornitura adeguata e continua di un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e provvedano alla consegna delle forniture richieste su tutto il territorio in questione, entro un termine ragionevole, definito dalla legislazione nazionale;

m) cooperino con i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri in materia di sicurezza dell'approvvigionamento.

2. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso un altro distributore all'ingrosso, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso che ottengono tale medicinale verificano che il distributore all'ingrosso fornitore rispetti i principi delle buone prassi di distribuzione. Rientra in tale contesto la verifica del possesso, da parte del distributore all'ingrosso fornitore, di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 163, paragrafo 3.

3. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso un fabbricante o un importatore, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso verificano che il fabbricante o l'importatore sia titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione.

4. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga tramite brokeraggio di medicinali, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso verificano che il broker del medicinale soddisfi le prescrizioni di cui all'articolo 171.

Articolo 167

Obbligo di fornitura di medicinali

1. Per quanto riguarda la fornitura di medicinali ai farmacisti e alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico, gli Stati membri non impongono al titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso concessa da un altro Stato membro obblighi, in particolare obblighi di servizio pubblico, più rigorosi di quelli che impongono alle persone da essi autorizzate ad esercitare un'attività equivalente.

2. I distributori all'ingrosso di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale alle farmacie e alle persone autorizzate a consegnare medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

3. Le disposizioni per l'attuazione del presente articolo sono inoltre giustificate da motivi di tutela della sanità pubblica e proporzionate all'obiettivo di tale tutela, conformemente alle norme del trattato, in particolare quelle relative alla libera circolazione delle merci e alla concorrenza.

Articolo 168

Documentazione di accompagnamento dei medicinali forniti

1. Per tutte le forniture di medicinali ad una persona autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato, il grossista autorizzato deve allegare un documento che consenta di accertare quanto segue:

   a) la data della fornitura;

   b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale;

   c) la quantità di medicinale fornita;

   d) il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario del medicinale;

   e) il numero di lotto dei medicinali almeno per i prodotti che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

2. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per far sì che le persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico siano in grado di comunicare le informazioni che consentano di risalire al canale di distribuzione di ciascun medicinale.

Articolo 169

Prescrizioni nazionali in materia di distribuzione all'ingrosso

Le disposizioni del presente capo non ostano all'applicazione di prescrizioni più rigorose stabilite dagli Stati membri per la distribuzione all'ingrosso di:

a) stupefacenti o sostanze psicotrope;

b) medicinali derivati dal sangue;

c) medicinali immunologici; e

d) radiofarmaci.

Articolo 170

Distribuzione all'ingrosso verso paesi terzi

Nel caso di distribuzione all'ingrosso di medicinali verso paesi terzi, l'articolo 162 e l'articolo 166, paragrafo 1, lettera c), non si applicano.

Qualora i distributori all'ingrosso forniscano medicinali a persone in paesi terzi, essi garantiscono che tali forniture siano effettuate solo a persone che sono autorizzate o legittimate a ricevere i medicinali per la distribuzione all'ingrosso o la fornitura al pubblico ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative del paese terzo interessato.

Le disposizioni di cui all'articolo 168 si applicano alla fornitura di medicinali a persone di paesi terzi autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico.

Articolo 171

Brokeraggio di medicinali

1. I broker di medicinali garantiscono che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio valida.

I broker di medicinali dispongono di un indirizzo permanente e di dati di contatto nell'Unione, onde garantire un'accurata identificazione, localizzazione, comunicazione e supervisione delle loro attività da parte delle autorità competenti degli Stati membri.

Le prescrizioni di cui all'articolo 166, paragrafo 1, lettere da e) a j), si applicano, mutatis mutandis, al brokeraggio di medicinali.

2. Possono svolgere attività di brokeraggio di medicinali soltanto le persone registrate presso l'autorità competente dello Stato membro in cui hanno il loro indirizzo permanente di cui al paragrafo 1, secondo comma. Tali persone trasmettono, per via elettronica, almeno il nome, la ragione sociale e l'indirizzo permanente all'autorità competente ai fini della registrazione. Esse notificano senza indugio all'autorità competente dello Stato membro, per via elettronica, le eventuali modifiche di tali dati.

L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni di cui al primo comma in un registro pubblicamente disponibile.

3. I principi di cui all'articolo 160 includono disposizioni specifiche per l'attività di brokeraggio.

4. Le ispezioni di cui all'articolo 188 sono effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui è registrato il broker di medicinali.

Se un broker di medicinali non osserva le prescrizioni di cui al presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro può decidere di espungerlo dal registro di cui al paragrafo 2. In tal caso l'autorità competente dello Stato membro ne dà notifica all'interessato.

SEZIONE 2

VENDITA A DISTANZA AL PUBBLICO

Articolo 172

Prescrizioni generali per la vendita a distanza

1. Fatte salve le disposizioni legislative nazionali che vietano la vendita a distanza al pubblico di medicinali soggetti a prescrizione medica mediante i servizi della società dell'informazione, gli Stati membri provvedono affinché i medicinali siano messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi di cui alla direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio[41], che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione, alle condizioni seguenti:

a) la persona fisica o giuridica che mette in vendita i medicinali è autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico, anche a distanza, in conformità della legislazione nazionale dello Stato membro in cui è stabilita;

[41] Direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione (GU L 241 del 17.9.2015, pag. 1).

b) la persona di cui alla lettera a) ha comunicato allo Stato membro in cui è stabilita quanto meno le informazioni seguenti:

i) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del luogo di attività a partire dal quale tali medicinali sono forniti;

ii) la data d'inizio dell'attività di vendita a distanza di medicinali al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione;

iii) l'indirizzo del sito web utilizzato a tal fine e tutte le informazioni pertinenti necessarie per identificare il sito;

iv) se del caso, il regime di prescrizione in conformità del capo IV dei medicinali messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

Se opportuno, tali informazioni sono aggiornate;

c) i medicinali sono conformi alla legislazione nazionale dello Stato membro di destinazione a norma dell'articolo 5, paragrafo 1;

d) fatti salvi gli obblighi di informazione previsti dalla direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[42], il sito web per la vendita di medicinali contiene almeno:

i) i dati di contatto dell'autorità competente dello Stato membro o dell'autorità notificata ai sensi della lettera b);

ii) un collegamento ipertestuale al sito web di cui all'articolo 174 dello Stato membro di stabilimento;

iii) il logo comune di cui all'articolo 173, chiaramente visibile su ciascuna pagina del sito web relativa alla vendita a distanza al pubblico di medicinali. Il logo comune contiene un collegamento ipertestuale alla voce corrispondente alla persona sull'elenco di cui all'articolo 174, paragrafo 1, lettera c).

2. Gli Stati membri possono imporre condizioni, giustificate da motivi di tutela della sanità pubblica, per la fornitura al dettaglio sul loro territorio di medicinali venduti a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

3. Fatte salve la direttiva 2000/31/CE e le disposizioni della presente sezione, gli Stati membri adottano le misure necessarie per garantire che le persone diverse da quelle di cui al paragrafo 1 che mettono in vendita medicinali al pubblico a distanza mediante i servizi della società dell'informazione e operano sul loro territorio siano soggette a sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

Articolo 173

Prescrizioni per il logo comune

1. È creato un logo comune che sia riconoscibile in tutta l'Unione e che consenta nel contempo l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita medicinali al pubblico a distanza. Tale logo è chiaramente visibile nei siti

[42] Direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2000, relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione, in particolare il commercio elettronico, nel mercato interno ("Direttiva sul commercio elettronico") (GU L 178 del 17.7.2000, pag. 1).

web per la vendita a distanza al pubblico di medicinali in conformità dell'articolo 172, paragrafo 1, lettera d).

2. Al fine di armonizzare il funzionamento del logo comune, la Commissione adotta atti di esecuzione riguardanti:

a) i requisiti tecnici, elettronici e crittografici per la verifica dell'autenticità del logo comune;

b) il disegno del logo comune.

Ove necessario, tali atti di esecuzione sono modificati per tener conto del progresso tecnico e scientifico. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 174

Informazioni sulla fornitura a distanza al pubblico

1. Ciascuno Stato membro crea un sito web che fornisce almeno:

a) informazioni sulla legislazione nazionale applicabile alla vendita a distanza al pubblico di medicinali mediante i servizi della società dell'informazione, incluse le informazioni sulle possibili differenze tra gli Stati membri per quanto concerne la classificazione dei medicinali e le condizioni che ne disciplinano la fornitura;

b) informazioni sulla finalità del logo comune;

c) l'elenco delle persone che mettono in vendita a distanza al pubblico i medicinali mediante i servizi della società dell'informazione in conformità dell'articolo 172 e l'indirizzo dei loro siti web;

d) informazioni generali sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

Il sito web contiene un collegamento ipertestuale al sito web di cui al paragrafo 2.

2. L'Agenzia crea un sito web che fornisce le informazioni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettere b) e d), informazioni sul diritto dell'Unione applicabile ai medicinali falsificati nonché collegamenti ipertestuali ai siti web degli Stati membri di cui al paragrafo 1. Il sito web dell'Agenzia indica esplicitamente che i siti web degli Stati membri contengono informazioni sulle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali mediante vendita a distanza nello Stato membro interessato.

3. La Commissione, in cooperazione con le autorità competenti, realizza o promuove campagne di informazione destinate al pubblico sui pericoli relativi ai medicinali falsificati. Tali campagne hanno lo scopo di accrescere la consapevolezza dei consumatori sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente mediante vendita a distanza, nonché sul funzionamento del logo comune e dei siti web di cui ai paragrafi 1 e 2.

Capo XIII
Pubblicità

Articolo 175

Definizione di pubblicità dei medicinali

1. Ai fini del presente capo la "pubblicità dei medicinali" comprende qualsiasi azione d'informazione porta a porta, di ricerca della clientela o di incitamento, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali.

   Essa comprende in particolare:

   a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;

   b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o a fornirli;

   c) le visite di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere medicinali;

   d) la fornitura di campioni di medicinali;

   e) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi o premi, pecuniari o in natura, tranne qualora abbiano un valore intrinseco trascurabile;

   f) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

   g) il patrocinio di congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione;

   h) la pubblicità relativa ai medicinali, che non si riferisce a medicinali specifici.

2. Non forma oggetto del presente capo quanto segue:

   a) l'etichettatura e i foglietti illustrativi, soggetti alle disposizioni del capo VI;

   b) la corrispondenza, eventualmente corredata da materiale non promozionale, necessaria per rispondere a una domanda specifica su un determinato medicinale;

   c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti delle confezioni, le avvertenze sulle reazioni avverse nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;

   d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.

Articolo 176

Disposizioni generali in materia di pubblicità dei medicinali

1. Gli Stati membri vietano qualsiasi pubblicità di un medicinale per cui non sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Tutti gli elementi della pubblicità di un medicinale devono essere conformi alle informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. La pubblicità di un medicinale:

   a) incoraggia l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà;

   b) è accurata, verificabile e non fuorviante.

4. È vietata qualsiasi forma di pubblicità che mira a evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale. È vietata anche la pubblicità che suggerisce che un medicinale è più sicuro o più efficace di un altro, fatto salvo il caso in cui ciò sia dimostrato e sostenuto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Articolo 177

Restrizioni alla pubblicità dei medicinali

1. Gli Stati membri vietano la pubblicità presso il pubblico dei medicinali che:

   a) possono essere forniti soltanto dietro prescrizione medica, ai sensi del capo IV;

   b) contengono sostanze classificate come sostanze psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali.

2. Possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico i medicinali che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono concepiti per e destinati ad essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi o per la prescrizione o il controllo del trattamento, se necessario con il consiglio del farmacista.

3. Gli Stati membri possono vietare sul proprio territorio la pubblicità presso il pubblico dei medicinali rimborsabili.

4. Il divieto di cui al paragrafo 1 non si applica alle campagne di vaccinazione fatte dall'industria e approvate dalle autorità competenti degli Stati membri.

5. Il divieto di cui al paragrafo 1 si applica fatto salvo il disposto dell'articolo 21 della direttiva 2010/13/UE.

6. Gli Stati membri vietano la distribuzione diretta al pubblico di medicinali da parte dell'industria a fini promozionali.

Articolo 178

Pubblicità presso il pubblico

1. Fatto salvo l'articolo 177, la pubblicità di un medicinale presso il pubblico:

   a) è realizzata in modo che la natura pubblicitaria del messaggio sia evidente e il prodotto sia chiaramente identificato come medicinale;

   b) comprende almeno:

      i) la denominazione del medicinale, nonché la denominazione comune qualora il medicinale contenga un'unica sostanza attiva;

      ii) le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale;

      iii) un invito esplicito e leggibile a leggere attentamente le istruzioni figuranti nel foglietto illustrativo o sul confezionamento secondario, a seconda dei casi.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un medicinale presso il pubblico possa contenere soltanto la denominazione del medicinale o la sua sostanza attiva o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

Articolo 179

Restrizioni in materia di pubblicità presso il pubblico

1. La pubblicità presso il pubblico di un medicinale non può contenere alcun elemento che:

   a) faccia apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, offrendo, in particolare, una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;

   b) suggerisca che l'efficacia del medicinale è garantita, senza reazioni avverse, o è superiore o pari a quella di un altro trattamento o un altro medicinale;

   c) suggerisca che l'uso del medicinale può migliorare la salute del soggetto;

   d) suggerisca che il mancato uso del medicinale potrebbe ripercuotersi sulla salute del soggetto;

   e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

   f) faccia riferimento ad una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone che, pur non essendo scienziati né operatori sanitari, possono, a motivo della loro notorietà, incitare al consumo di medicinali;

   g) assimili il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;

   h) suggerisca che la sicurezza o l'efficacia del medicinale è dovuta al fatto che si tratta di una sostanza naturale;

   i) possa indurre, attraverso una descrizione o una rappresentazione dettagliata dell'anamnesi, ad una errata autodiagnosi;

   j) faccia riferimento in modo improprio, impressionante o ingannevole a attestazioni di guarigione;

   k) utilizzi in modo improprio, impressionante o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su parti del corpo umano.

2. Il divieto di cui al paragrafo 1, lettera d), non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 177, paragrafo 4.

Articolo 180

Pubblicità presso persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali

1. La pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo comprende quanto segue:

   a) le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

   b) il regime di prescrizione per la fornitura del medicinale.

   Gli Stati membri possono inoltre esigere che detta pubblicità contenga il prezzo di vendita o il prezzo indicativo delle varie presentazioni e le condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo

contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

Articolo 181

Documentazione giustificativa per la pubblicità presso persone autorizzate a prescrivere, a somministrare o a fornire medicinali

1. Qualsiasi documentazione su un medicinale, comunicata nell'ambito della promozione del medesimo presso persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo, contiene almeno le informazioni di cui all'articolo 180, paragrafo 1, e precisa la data in cui è stata redatta o riveduta da ultimo.

2. Tutte le informazioni contenute nella documentazione di cui al paragrafo 1 sono esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di formarsi un'opinione personale del valore terapeutico del medicinale.

3. Le citazioni, le tabelle ed altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da altre opere scientifiche, utilizzate nella documentazione di cui al paragrafo 1, sono riprodotte fedelmente con l'indicazione esatta della fonte.

Articolo 182

Obblighi relativi agli informatori scientifici

1. Gli informatori scientifici ricevono una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono e sono in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete possibile sui medicinali presentati. Le informazioni fornite dagli informatori scientifici sono conformi all'articolo 176.

2. Ad ogni visita, gli informatori scientifici consegnano alla persona visitata, o tengono a sua disposizione, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completato, se la legislazione dello Stato membro lo consente, dalle informazioni sul prezzo e sulle condizioni di rimborso di cui all'articolo 180, paragrafo 1, secondo comma.

3. Gli informatori scientifici riferiscono al servizio scientifico di cui all'articolo 187, paragrafo 1, tutte le informazioni relative all'uso dei medicinali da essi pubblicizzati, in particolare circa le eventuali reazioni avverse loro comunicate dalle persone visitate.

Articolo 183

Promozione dei medicinali

1. Nell'ambito della promozione dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o a fornirli, è vietato concedere, offrire o promettere a tali persone regali o vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e siano pertinenti per la pratica medica o farmaceutica.

2. L'ospitalità offerta in occasione di eventi di promozione delle vendite è strettamente limitata allo scopo principale dell'evento e non deve essere estesa a persone diverse da quelle autorizzate a prescrivere o fornire medicinali.

3. Le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del paragrafo 1 o contrario al disposto del paragrafo 2.

4. Le norme di cui ai paragrafi 1, 2 e 3 si applicano fatte salve le misure o le pratiche commerciali esistenti negli Stati membri in materia di prezzi, utili e sconti.

Articolo 184

Ospitalità in occasione di eventi scientifici

Le disposizioni dell'articolo 183, paragrafo 1, non ostano all'ospitalità offerta, direttamente o indirettamente, in occasione di eventi di carattere esclusivamente professionale e scientifico. Questa ospitalità è sempre strettamente limitata allo scopo scientifico principale dell'evento. Essa non deve essere estesa a persone diverse da quelle autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali.

Articolo 185

Fornitura di campioni di medicinali

1. Possono essere consegnati a titolo eccezionale campioni gratuiti di medicinali soltanto alle persone autorizzate a prescriverli e alle condizioni seguenti:

   a) è consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per persona che lo prescrive;

   b) ogni fornitura di campioni risponde ad una richiesta scritta, datata e firmata, da parte di persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

   c) le persone autorizzate a fornire campioni gestiscono un sistema adeguato di controllo e di responsabilità;

   d) ogni campione non può essere più grande della presentazione più piccola messa in commercio;

   e) ogni campione reca la dicitura "campione medicinale gratuito — vietata la vendita" o qualsiasi altra indicazione equivalente;

   f) ogni campione è accompagnato da una copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto;

   g) non possono essere forniti campioni di medicinali contenenti sostanze classificate come sostanze psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali.

2. In via eccezionale, possono essere consegnati campioni gratuiti di medicinali non soggetti a prescrizione medica anche a persone autorizzate a fornirli, alle condizioni di cui al paragrafo 1.

3. Gli Stati membri possono limitare ulteriormente la distribuzione di campioni di taluni medicinali.

Articolo 186

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte degli Stati membri

1. Gli Stati membri assicurano mezzi adeguati ed efficaci per il controllo della pubblicità dei medicinali. Tali mezzi, che possono fondarsi su un sistema di controllo

preliminare, comprendono comunque disposizioni giuridiche in base alle quali le persone o organizzazioni che, in forza del diritto nazionale, hanno un interesse legittimo a vietare una pubblicità incompatibile con il presente capo possono adire le vie legali contro questa pubblicità oppure denunciarla all'autorità competente dello Stato membro affinché quest'ultima si pronunci in merito alla denuncia o promuova le opportune azioni giudiziarie.

2. Nel contesto delle disposizioni giuridiche di cui al paragrafo 1, gli Stati membri conferiscono agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri il potere, qualora ritengano che detti provvedimenti siano necessari, tenuto conto di tutti gli interessi in causa e in particolare dell'interesse generale:

   a) di ordinare la cessazione di una pubblicità ingannevole oppure di avviare le azioni giudiziarie appropriate per ordinare la cessazione di tale pubblicità; o

   b) qualora la pubblicità ingannevole non sia stata ancora portata a conoscenza del pubblico, ma la sua diffusione sia imminente, di vietare tale pubblicità o di avviare le azioni giudiziarie appropriate per vietare tale pubblicità.

   Gli Stati membri conferiscono agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri i poteri di cui al primo comma, lettere a) e b), anche in assenza di prova di perdite o danni effettivamente subiti oppure dell'intenzione o della negligenza dell'operatore pubblicitario.

3. Gli Stati membri prevedono che le misure di cui al paragrafo 2 possano essere prese nell'ambito di una procedura accelerata, con effetto provvisorio o con effetto definitivo.

   Spetta ad ogni Stato membro scegliere una delle due opzioni di cui al primo comma.

4. Gli Stati membri possono conferire agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri il potere, al fine di impedire che continui a produrre effetti la pubblicità ingannevole la cui cessazione sia stata ordinata da una decisione definitiva:

   a) di far pubblicare tale decisione per esteso, o in parte, e nella forma che ritengano opportuna;

   b) di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

5. I paragrafi da 1 a 4 non escludono il controllo volontario della pubblicità dei medicinali da parte di organismi di autoregolamentazione e il ricorso ad essi qualora, oltre ai procedimenti giurisdizionali o amministrativi di cui al paragrafo 1, siano possibili procedimenti anche dinanzi a tali organismi.

Articolo 187

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono, presso la propria impresa o soggetto senza scopo di lucro, un servizio scientifico incaricato dell'informazione in merito ai medicinali che detti titolari immettono in commercio.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

   a) tiene a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri o degli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali, o trasmette loro,

un esemplare di ogni pubblicità diffusa dalla propria impresa o soggetto senza scopo di lucro, corredato di una scheda su cui figurano i destinatari, le modalità di diffusione e la data della prima diffusione;

b) assicura che la pubblicità dei medicinali da parte della propria impresa o soggetto senza scopo di lucro sia conforme alle prescrizioni del presente capo;

c) verifica che gli informatori scientifici alle dipendenze della propria impresa o soggetto senza scopo di lucro siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dall'articolo 182, paragrafi 2 e 3;

d) fornisce alle autorità competenti degli Stati membri o agli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali l'informazione e l'assistenza da essi richiesta nell'esercizio delle loro responsabilità;

e) assicura che le decisioni prese dalle autorità competenti degli Stati membri o dagli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali siano rispettate immediatamente e integralmente.

3. Gli Stati membri non vietano le attività di promozione congiunta dello stesso medicinale da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di una o più imprese da questi designate.

Capo XIV
Sorveglianza e controlli

SEZIONE 1

SORVEGLIANZA

Articolo 188

Sistema di sorveglianza e ispezioni

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato, in cooperazione con l'Agenzia e, se del caso, con gli altri Stati membri, garantisce il rispetto delle norme di cui alla presente direttiva, in particolare i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161.

Ai fini del primo comma, l'autorità competente dello Stato membro dispone di un sistema di sorveglianza che comprende le misure seguenti:

a) ispezioni in loco con e, se del caso, senza preavviso;

b) ispezioni a distanza, ove giustificato;

c) misure di controllo della conformità;

d) il follow-up efficace delle misure di cui alle lettere a), b) e c).

2. Le autorità competenti dello Stato membro interessato e l'Agenzia si scambiano informazioni sulle ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), che sono programmate o sono state effettuate e cooperano al coordinamento di tali ispezioni.

3. L'autorità competente dello Stato membro provvede affinché le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, siano attuate dai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro:

   a) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di medicinali situati nell'Unione o in paesi terzi, compresi, se del caso, i siti centrali o decentrati, nonché presso i locali o in relazione alle attività dei distributori all'ingrosso di medicinali situati nell'Unione;

   b) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di sostanze attive situati nell'Unione o in paesi terzi, nonché presso i locali o in relazione alle attività di importatori o distributori di sostanze attive, situati nell'Unione.

4. Ai fini della determinazione dell'adeguata frequenza basata sul rischio di cui al paragrafo 3, lettera b), l'autorità competente dello Stato membro può:

   a) basarsi sulle relazioni di ispezione di autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione;

   b) considerare se il fabbricante della sostanza attiva abbia sede in un paese terzo incluso nell'elenco di cui all'articolo 159, paragrafo 2.

5. Qualora lo ritenga necessario, in particolare qualora vi siano motivi per sospettare un'inosservanza delle norme di cui alla presente direttiva, compresi i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, l'autorità competente dello Stato membro può chiedere che i suoi rappresentanti ufficiali attuino le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, presso i locali o in relazione alle attività di:

   a) fabbricanti o importatori di medicinali che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione oppure distributori all'ingrosso che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso;

   b) fabbricanti di sostanze attive che presentano domanda per la registrazione o siti di fabbricazione che presentano domanda per la registrazione in qualità di siti decentrati;

   c) titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

   d) distributori di medicinali o di sostanze attive situati in paesi terzi;

   e) fabbricanti di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio o in un paese terzo;

   f) importatori di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio;

   g) broker di medicinali situati nel suo territorio.

6. Le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, possono essere attuate anche su richiesta di un'autorità competente di uno Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia nell'Unione o nei paesi terzi o, se del caso, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine dallo Stato membro di effettuare prove su campioni.

7. Ciascuno Stato membro provvede affinché i rappresentanti ufficiali delle proprie autorità competenti abbiano il potere e l'obbligo di svolgere una o più delle attività seguenti:

   a) ispezionare gli stabilimenti di fabbricazione o di commercializzazione dei fabbricanti di medicinali, di sostanze attive o di eccipienti, e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dell'esecuzione delle verifiche e dei controlli a norma dell'articolo 8;

   b) prelevare campioni nel corso di un'ispezione o richiedere campioni nell'ambito delle misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, compresi i materiali di prova o i reagenti essenziali necessari per lo svolgimento di prove indipendenti da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;

   c) ispezionare i locali, i registri, i documenti e il master file del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detto titolare di realizzare le attività di cui al capo IX.

8. Le ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), sono effettuate secondo i principi di cui all'articolo 190.

9. Dopo ogni ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato redige una relazione sulla conformità delle attività di fabbricazione ispezionate alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, a seconda dei casi.

10. L'autorità competente dello Stato membro i cui rappresentanti ufficiali effettuano ispezioni a norma dei paragrafi 3 e 5 condivide il progetto di relazione con il soggetto ispezionato.

11. Prima dell'adozione della relazione, l'autorità competente dello Stato membro dà al soggetto ispezionato la possibilità di presentare osservazioni.

12. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere a un fabbricante di un medicinale o di una sostanza attiva stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.

13. Entro 90 giorni dalla conclusione di un'ispezione effettuata in conformità dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia al soggetto ispezionato un certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione o alle buone prassi di distribuzione se l'esito di tale ispezione mostra che il soggetto ispezionato rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161.

14. Se l'esito dell'ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3, 4 e 5 mostra che il soggetto ispezionato non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia una dichiarazione di non conformità.

15. L'autorità competente dello Stato membro inserisce i certificati di buone prassi di fabbricazione e di buone prassi di distribuzione da essa rilasciati nella pertinente banca dati dell'Unione gestita dall'Agenzia per conto dell'Unione. A norma dell'articolo 157, l'autorità competente degli Stati membri inserisce in tale banca dati anche le informazioni relative alla registrazione di importatori, fabbricanti e

distributori di sostanze attive e dei siti decentrati che svolgono attività decentrate di fabbricazione, compreso il collegamento della banca dati all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.

16. Se dall'ispezione condotta conformemente al paragrafo 5 emerge che il soggetto ispezionato non rispetta gli obblighi di legge o i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 15.

17. Se dall'attività svolta conformemente al paragrafo 7, lettera c), emerge che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è conforme per quanto riguarda il sistema di farmacovigilanza come descritto nel master file del sistema di farmacovigilanza e nel capo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su tali carenze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

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

Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive come stabilito all'articolo 206.

Articolo 189

Cooperazione in materia di ispezioni

1. Su richiesta di una o più autorità competenti, le ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5, possono essere effettuate da rappresentanti ufficiali di più di uno Stato membro, unitamente agli ispettori dell'Agenzia conformemente all'articolo 52, paragrafo 2, lettera a), del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] ("ispezione congiunta").

L'autorità competente dello Stato membro che riceve una richiesta di ispezione congiunta compie ogni ragionevole sforzo per accogliere tale richiesta e coordina e sostiene detta ispezione congiunta, nei casi in cui:

a) è dimostrato, oppure vi sono motivi ragionevoli per sospettare, che le attività svolte sul territorio dello Stato membro che riceve la richiesta comportino un rischio per la sicurezza e la qualità nello Stato membro dell'autorità competente che richiede l'ispezione congiunta;

b) le autorità competenti dello Stato membro che richiede l'ispezione congiunta richiedono competenze tecniche specialistiche disponibili nello Stato membro che riceve la richiesta di ispezione congiunta;

c) l'autorità competente dello Stato membro che riceve la richiesta concorda sull'esistenza di altri motivi ragionevoli per condurre un'ispezione congiunta, quali la formazione di ispettori o la condivisione di buone pratiche.

2. Le autorità competenti che partecipano a un'ispezione congiunta concludono un accordo prima dell'ispezione che definisca almeno quanto segue:

a) la portata e l'obiettivo dell'ispezione congiunta;

b) i ruoli degli ispettori partecipanti durante e dopo l'ispezione, compresa la designazione di un'autorità che guida l'ispezione;

c) i poteri e le responsabilità di ciascuna delle autorità competenti.

3. Le autorità competenti che partecipano all'ispezione congiunta si impegnano in tale accordo ad accettare congiuntamente i risultati dell'ispezione.

4. Qualora l'ispezione congiunta sia condotta in uno Stato membro, l'autorità competente che guida l'ispezione congiunta provvede affinché tale ispezione sia svolta conformemente alla legislazione nazionale dello Stato membro in cui è effettuata.

5. Gli Stati membri possono istituire programmi di ispezione congiunta per agevolare le ispezioni congiunte di routine. Gli Stati membri possono gestire tali programmi nel contesto di un accordo di cui ai paragrafi 2 e 3.

6. Un'autorità competente di uno Stato membro può chiedere a un'altra autorità competente di farsi carico di una delle ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5.

7. L'altra autorità competente dello Stato membro comunica all'autorità competente richiedente se accetta la richiesta di effettuare l'ispezione entro 10 giorni. Se accetta la richiesta, essa è responsabile, in quanto autorità competente, di effettuare le ispezioni a norma della presente sezione.

8. Ai fini del paragrafo 6, e quando la richiesta è accolta, l'autorità competente richiedente presenta tempestivamente le informazioni pertinenti necessarie per effettuare l'ispezione all'autorità competente dello Stato membro che ha accettato la richiesta.

Articolo 190

Orientamenti per le ispezioni

1. La Commissione può adottare atti di esecuzione che stabiliscono i principi applicabili:

a) al sistema di sorveglianza di cui all'articolo 188, paragrafo 1;

b) alle ispezioni congiunte di cui all'articolo 189, paragrafo 1;

c) allo scambio di informazioni e alla cooperazione nel coordinamento delle ispezioni nel contesto del sistema di sorveglianza tra gli Stati membri e l'Agenzia; e

d) alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione.

Gli atti di esecuzione di cui al primo comma sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

2. Gli Stati membri, in cooperazione con l'Agenzia, definiscono la forma e il contenuto dell'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 142, paragrafo 1, e dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, della relazione di cui all'articolo 188, nonché dei certificati di buone prassi di fabbricazione e dei certificati di buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 188, paragrafo 13.

SEZIONE 2

CONTROLLI

Articolo 191

Controlli sui medicinali

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, forniscano prove dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale o sui componenti, nonché dei controlli effettuati in una fase intermedia del processo di fabbricazione, in base ai metodi cui all'allegato I.

Articolo 192

Presentazione di resoconti di controllo per i medicinali immunologici

Per l'applicazione dell'articolo 191, gli Stati membri possono esigere che i fabbricanti di medicinali immunologici presentino ad un'autorità competente degli Stati membri una copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 153.

Articolo 193

Controllo dei lotti di medicinali specifici da parte degli Stati membri

1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della sanità pubblica, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

   a) di vaccini vivi,

   b) di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei lattanti o di altri gruppi a rischio,

   c) di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica,

   d) di medicinali immunologici nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che siano nuovi per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

   sottoponga all'esame di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso o del medicinale prima della sua immissione in circolazione, a meno che l'autorità competente di un altro Stato membro abbia già esaminato il lotto in questione e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate. In tal caso, la dichiarazione di conformità rilasciata da un altro Stato membro è direttamente riconosciuta. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 30 giorni dal ricevimento dei campioni.

2. Qualora sia previsto, nell'interesse della sanità pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti dello Stato membro in questione possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal

fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso o del medicinale, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro abbiano già esaminato il lotto in questione e l'abbiano dichiarato conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni.

Articolo 194

Processi per la preparazione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella preparazione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani siano opportunamente convalidati e consentano di ottenere costantemente lotti omogenei nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali specifici.

2. A tal fine, i fabbricanti notificano alle autorità competenti degli Stati membri il metodo seguito per ridurre o eliminare i virus patogeni suscettibili di essere trasmessi dai medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 29 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti dello Stato membro possono sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato campioni del prodotto sfuso o del medicinale.

Capo XV
Restrizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Articolo 195

Sospensione, revoca o variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione sospendono, revocano o variano un'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischi/benefici non sia favorevole, o che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è considerata assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

2. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione possono sospendere, revocare o variare un'autorizzazione all'immissione in commercio qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia individuato un grave rischio per l'ambiente o la sanità pubblica e non lo abbia affrontato in modo sufficiente.

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, revocata o variata anche qualora le informazioni presenti nella domanda a norma dell'articolo 6, degli articoli da 9 a 14 o degli allegati da I a V sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 90, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 44, 45 e 87 o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 191.

4. Il paragrafo 2 si applica anche qualora la fabbricazione del medicinale non sia conforme alle informazioni fornite ai sensi dell'allegato I o i controlli non siano effettuati secondo i metodi di controllo descritti all'allegato I.

5. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione sospendono o revocano un'autorizzazione all'immissione in commercio per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni quando sia venuta meno l'osservanza di una delle prescrizioni previste dall'articolo 143.

Articolo 196

Divieto di fornitura o ritiro di un medicinale dal mercato

1. Fatte salve le misure di cui all'articolo 195, le autorità competenti degli Stati membri e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione adottano tutte le opportune disposizioni affinché la fornitura del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal mercato, allorché si ritenga che sussista una delle seguenti circostanze:

   a) il medicinale è nocivo;

   b) il medicinale è privo di efficacia terapeutica;

   c) il rapporto rischi/benefici non è favorevole;

   d) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

   e) non sono stati effettuati i controlli sul medicinale o sui suoi componenti né i controlli in una fase intermedia del processo di fabbricazione, oppure non è stata rispettata un'altra prescrizione o un altro obbligo inerente alla concessione dell'autorizzazione alla fabbricazione; o

   f) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato un grave rischio per l'ambiente o per la sanità pubblica attraverso l'ambiente e non lo ha affrontato in misura sufficiente.

2. L'autorità competente dello Stato membro o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione può limitare il divieto di vendita o il ritiro dal mercato unicamente ai lotti oggetto di contestazione.

3. Per un medicinale la cui fornitura è stata vietata o che è stato ritirato dal mercato a norma dei paragrafi 1 e 2, l'autorità competente dello Stato membro o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione può, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio, consentire la fornitura del medicinale a pazienti già in cura con lo stesso.

Articolo 197

Medicinali sospettati di essere falsificati e medicinali sospettati di presentare difetti di qualità

1. Gli Stati membri dispongono di un sistema inteso a impedire che i medicinali sospettati di essere pericolosi per la salute raggiungano i pazienti.

2. Il sistema di cui al paragrafo 1 comprende il ricevimento e la gestione delle segnalazioni di medicinali sospettati di essere falsificati e di medicinali sospettati di presentare difetti di qualità. Il sistema comprende anche i richiami di medicinali a

opera dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o i ritiri di medicinali dal mercato disposti dalle autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, dalla Commissione presso tutti i soggetti della catena di approvvigionamento sia durante sia al di fuori del normale orario di lavoro. Il sistema rende inoltre possibile, se necessario con l'assistenza di operatori sanitari, il richiamo dei medicinali dai pazienti che hanno ricevuto tali prodotti.

3. Se si sospetta che il medicinale in questione rappresenti un grave rischio per la sanità pubblica, l'autorità competente dello Stato membro in cui tale prodotto è stato identificato per la prima volta trasmette senza indebito ritardo una notifica di allerta rapida a tutti gli Stati membri e a tutti i soggetti della catena di approvvigionamento nello Stato membro stesso. Qualora si ritenga che il medicinale in questione abbia già raggiunto i pazienti, entro 24 ore sono diramati d'urgenza comunicati pubblici per procedere al richiamo di tali medicinali dai pazienti. Tali comunicati contengono informazioni sufficienti sul difetto di qualità o sulla falsificazione sospettati e sui rischi connessi.

Articolo 198

Sospensione o revoca di un'autorizzazione alla fabbricazione

Oltre alle misure previste dall'articolo 196, le autorità competenti dello Stato membro possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione alla fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni in caso di inosservanza degli articoli 144, 147, 153 e 191.

Articolo 199

Rifiuto, sospensione o revoca entro i limiti della direttiva

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale può essere rifiutata, sospesa o revocata solamente per i motivi enunciati nella presente direttiva.

2. Le decisioni di sospensione della fabbricazione, o dell'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, di divieto di fornitura o di ritiro dal mercato di un medicinale possono essere prese solamente per i motivi indicati all'articolo 195, paragrafo 5, e all'articolo 196.

Capo XVI
Disposizioni generali

Articolo 200

Autorità competenti degli Stati membri

1. Gli Stati membri designano le autorità competenti responsabili dell'attuazione dei compiti di cui alla presente direttiva.

2. Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate per fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse necessarie per svolgere le attività richieste dalla presente direttiva e dal [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

3. Le autorità competenti degli Stati membri cooperano tra loro, con l'Agenzia e con la Commissione nello svolgimento dei loro compiti a norma della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di garantirne la corretta applicazione e la dovuta attuazione. Le autorità competenti degli Stati membri si trasmettono reciprocamente tutte le informazioni necessarie.

4. L'autorità competente dello Stato membro può trattare i dati sanitari personali provenienti da fonti diverse dagli studi clinici a sostegno dei propri compiti di sanità pubblica e, in particolare, della valutazione e del monitoraggio dei medicinali, al fine di migliorare la solidità della valutazione scientifica o verificare le dichiarazioni del richiedente o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Il trattamento di dati personali a norma della presente direttiva è soggetto al regolamento (UE) 2016/679 e al regolamento (UE) 2018/1725, a seconda dei casi.

Articolo 201

Cooperazione con altre autorità

1. Nell'applicare la presente direttiva, gli Stati membri provvedono affinché le autorità competenti degli Stati membri consultino le autorità competenti istituite a norma del regolamento (UE) n. [regolamento sulle sostanze di origine umana] quando sorgono questioni riguardo allo status normativo di un medicinale in relazione al legame di quest'ultimo con le sostanze di origine umana di cui a tale regolamento.

2. Nell'applicare la presente direttiva, gli Stati membri adottano le misure necessarie a garantire la cooperazione tra le autorità competenti in materia di medicinali e le autorità doganali.

Articolo 202

Scambio di informazioni tra gli Stati membri sulle autorizzazioni alla fabbricazione o alla distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché le autorità competenti degli Stati membri interessati si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle prescrizioni previste per le autorizzazioni di cui agli articoli 142 e 163, per i certificati di cui all'articolo 188, paragrafo 13, o per le autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Su richiesta motivata, gli Stati membri inviano la relazione prevista dall'articolo 188 in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'Agenzia.

3. Le conclusioni raggiunte a norma dell'articolo 188, paragrafi 13 o 14, sono valide in tutta l'Unione.

4. In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di sanità pubblica uno Stato membro non può accettare le conclusioni di un'ispezione di cui all'articolo 188, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'Agenzia. L'Agenzia informa gli Stati membri interessati.

5. Quando è informata di tali divergenze di pareri, la Commissione, sentiti gli Stati membri interessati, può chiedere all'ispettore che ha proceduto alla prima ispezione di effettuare una nuova ispezione; l'ispettore può essere accompagnato da altri due ispettori di Stati membri estranei alla divergenza di pareri.

Articolo 203

Informazioni sul divieto di fornitura o su altri provvedimenti relativi a un'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Ogni Stato membro adotta tutte le misure appropriate affinché le decisioni di rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di annullamento di decisioni di rifiuto o di revoca, di divieto di fornitura, di ritiro dal mercato e le relative motivazioni siano portate a conoscenza dell'Agenzia senza indebito ritardo.

2. Oltre alla notifica effettuata a norma dell'articolo 116 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara senza indebito ritardo se tale azione notificata si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua la notifica a norma del paragrafo 2 anche nei casi in cui l'azione è intrapresa in un paese terzo e nei casi in cui tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica altresì all'Agenzia se l'azione di cui al paragrafo 2 o 3 si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

5. L'Agenzia trasmette senza indebito ritardo le notifiche ricevute ai sensi del paragrafo 4 a tutti gli Stati membri.

6. Gli Stati membri assicurano che siano comunicate senza indebito ritardo all'Organizzazione mondiale della sanità, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate in merito alle azioni di cui ai paragrafi 1 e 2 che possono incidere sulla tutela della sanità pubblica in paesi terzi.

7. Ogni anno l'Agenzia pubblica un elenco dei medicinali per i quali sono state rifiutate, revocate o sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione, la cui fornitura è stata vietata o che sono stati ritirati dal mercato, specificando i motivi di tali provvedimenti.

Articolo 204

Notifica delle decisioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva sono motivate in modo preciso.

2. Le decisioni in questione sono notificate alle parti interessate con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

3. Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese accessibili al pubblico.

Articolo 205

Autorizzazione di un medicinale per motivi di sanità pubblica

1. In assenza di autorizzazione all'immissione in commercio o di domanda pendente per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro ai sensi del capo III, uno Stato

membro può, per validi motivi di sanità pubblica, autorizzare l'immissione in commercio del medicinale in questione.

2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che le prescrizioni della presente direttiva, in particolare quelle previste nei capi IV, VI, IX, XIII e XIV, e all'articolo 206 siano rispettate. Gli Stati membri possono decidere che l'articolo 74, paragrafi da 1 a 3, non si applichi ai medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1.

3. Prima di rilasciare tale autorizzazione all'immissione in commercio, uno Stato membro:

   a) 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 all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il medicinale in questione;

   b) può chiedere all'autorità competente del suddetto Stato membro di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 43, paragrafo 5, e dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione. In caso di richiesta in tal senso, l'autorità competente di detto Stato membro fornisce, entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta, una copia della relazione di valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

4. La Commissione stabilisce un registro, pubblicamente disponibile, dei medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1. Gli Stati membri notificano alla Commissione se un medicinale è autorizzato o ha cessato di esserlo ai sensi del paragrafo 1, includendo il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La Commissione modifica il registro dei medicinali conseguentemente e lo rende disponibile nel suo sito web.

Articolo 206

Sanzioni

1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili in caso di violazione delle disposizioni nazionali adottate in attuazione della presente direttiva e adottano tutte le misure necessarie per assicurarne l'applicazione. Le sanzioni devono essere effettive, proporzionate e dissuasive. Gli Stati membri notificano tali norme e misure alla Commissione, senza ritardo, e provvedono poi a dare tempestivamente notifica delle eventuali modifiche successive.

   Le sanzioni non sono inferiori a quelle applicabili alle violazioni del diritto nazionale aventi analoga natura e importanza.

2. Le norme di cui al paragrafo 1, primo comma, si applicano, in particolare, ai casi seguenti:

   a) fabbricazione, distribuzione, brokeraggio, importazione ed esportazione di medicinali falsificati, nonché vendita a distanza al pubblico di medicinali falsificati;

   b) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sulla fabbricazione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive;

   c) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sull'uso di eccipienti;

d) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di farmacovigilanza;

e) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di pubblicità.

3. Se del caso, le sanzioni tengono conto del rischio per la sanità pubblica rappresentato dalla falsificazione di medicinali.

Articolo 207

Raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti

Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili idonei sistemi di raccolta per i medicinali inutilizzati o scaduti.

Articolo 208

Dichiarazione di interessi

1. Al fine di assicurare l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri garantiscono che il personale delle rispettive autorità competenti responsabile del rilascio delle autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti che intervengono nell'autorizzazione e nella sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o di altro tipo nell'industria farmaceutica che possa incidere sulla loro imparzialità. Dette persone compilano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari.

2. Gli Stati membri assicurano inoltre che l'autorità competente renda disponibile al pubblico il suo regolamento interno e quello dei suoi comitati, gli ordini del giorno e i verbali delle sue riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate, dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza.

Capo XVII
Disposizioni specifiche relative a Cipro, Irlanda, Malta e Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord

Articolo 209

Disposizioni pertinenti per il Regno Unito in relazione all'Irlanda del Nord

1. In deroga all'articolo 5, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono autorizzare temporaneamente la fornitura ai pazienti nell'Irlanda del Nord di medicinali appartenenti alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) per il medicinale in questione è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'autorità competente del Regno Unito per parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord;

b) il medicinale in questione è reso disponibile solo per i pazienti o i consumatori finali nel territorio dell'Irlanda del Nord e non è reso disponibile in nessuno Stato membro.

La validità massima dell'autorizzazione temporanea è di sei mesi.

Nonostante la validità specificata, l'autorizzazione temporanea cessa di essere valida se è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in

questione conformemente all'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] o se tale autorizzazione all'immissione in commercio è stata rifiutata a norma dello stesso articolo.

2. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate dalle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord:

   a) a richiedenti stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord;

   b) ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, secondo la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

   Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate prima del 20 aprile 2022 ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

3. In deroga all'articolo 33, paragrafi 1, 3 e 4, e all'articolo 35, paragrafo 1, se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata in uno o più Stati membri e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord o se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord per un medicinale che è già stato esaminato o autorizzato in uno Stato membro, la domanda concernente il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non deve essere presentata conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

   a) l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord è rilasciata dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al diritto dell'Unione e tale conformità con il diritto dell'Unione è garantita durante il periodo di validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) i medicinali autorizzati dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord sono resi disponibili ai pazienti o ai consumatori finali solo nel territorio dell'Irlanda del Nord e non sono resi disponibili in nessuno Stato membro.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per il quale è stata già rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, prima del 20 aprile 2022 è autorizzato a ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord dalla procedura di mutuo riconoscimento o dalla procedura decentrata e a presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale alle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al paragrafo 1.

5. Per quanto riguarda le prove di controllo di qualità di cui all'articolo 8 effettuate in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord concernenti medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 211, paragrafo 9, diversi da quelli autorizzati dalla Commissione, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono ritenere che sussista un caso giustificato ai sensi dell'articolo 8, lettera b), senza effettuare una valutazione caso per caso, a condizione che:

a) ciascun lotto dei medicinali in questione sia rilasciato da una persona qualificata in un sito dell'Unione o dell'Irlanda del Nord o da una persona qualificata in un sito in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153;

b) lo stabilimento indicato dal terzo che conduce le prove di controllo di qualità sia supervisionato dall'autorità competente del Regno Unito, anche mediante l'esecuzione di controlli in loco;

c) laddove il rilascio dei lotti sia effettuato da una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dichiari di non disporre di una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

6. In deroga all'articolo 142, paragrafo 1, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord autorizzano l'importazione di medicinali da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da parte di titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, che non sono in possesso di una pertinente autorizzazione alla fabbricazione, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) i medicinali sono stati sottoposti alle prove di controllo di qualità nell'Unione, come previsto dall'articolo 153, paragrafo 3, oppure in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 8, lettera b);

b) il rilascio di lotti di medicinali è stato effettuato da una persona qualificata nell'Unione conformemente all'articolo 153, paragrafo 1, oppure, per i medicinali autorizzati dal Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione è stata rilasciata, conformemente al diritto dell'Unione, dall'autorità competente di uno Stato membro o dalla Commissione o, per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio nell'Irlanda del Nord, dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;

d) i medicinali sono resi disponibili solo per i pazienti o i consumatori finali nello Stato membro in cui sono importati i medicinali o, se importati nell'Irlanda del Nord, sono resi disponibili solo ai pazienti o ai consumatori finali nell'Irlanda del Nord;

e) i medicinali recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

7. Per i lotti di medicinali che sono esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da uno Stato membro e successivamente importati nell'Irlanda del Nord, i controlli all'importazione di cui all'articolo 153, paragrafo 1, primo e secondo comma, non sono richiesti a condizione che tali lotti siano stati sottoposti ai controlli in questione in uno Stato membro prima di essere esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord e a condizione che siano accompagnati dai resoconti di controllo di cui all'articolo 153, paragrafo 1, terzo comma.

8. Qualora l'autorizzazione alla fabbricazione sia rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 151, paragrafo 1, può risiedere e svolgere la propria attività in parti del

Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dispone già di una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

9. In deroga all'articolo 99, paragrafo 5, se l'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 99, paragrafo 4, lettera a), può risiedere e svolgere la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone già di una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

10. Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord pubblicano sul loro sito web un elenco dei medicinali ai quali hanno applicato o intendono applicare le deroghe di cui al presente articolo e garantiscono che l'elenco sia aggiornato e gestito in modo indipendente, almeno su base semestrale.

Articolo 210

Funzioni normative svolte nel Regno Unito

1. La Commissione monitora continuamente gli sviluppi nel Regno Unito che potrebbero incidere sul livello di protezione concernente le funzioni normative di cui all'articolo 99, paragrafo 4, all'articolo 151, paragrafo 3, all'articolo 211, paragrafi 1, 2, 5 e 6, all'articolo 209, paragrafi 6 e 7, svolte in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord tenendo conto, in particolare, degli elementi seguenti:

   a) le norme che disciplinano il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il rilascio delle autorizzazioni alla fabbricazione, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, le persone qualificate e i relativi obblighi, le prove di controllo di qualità, il rilascio dei lotti e la farmacovigilanza come stabilito nel diritto del Regno Unito;

   b) se le autorità competenti del Regno Unito garantiscono l'effettiva esecuzione nel loro territorio delle norme di cui alla lettera a), mediante, tra l'altro, ispezioni e audit nei confronti dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dei titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione e dei distributori all'ingrosso situati nei loro territori e controlli in loco presso i loro locali per quanto riguarda l'esercizio delle funzioni normative di cui alla lettera a).

2. Se la Commissione ritiene che il livello di tutela della sanità pubblica garantito dal Regno Unito mediante le norme che disciplinano la produzione, la distribuzione e l'utilizzo dei medicinali e l'effettiva applicazione di tali norme non sia più sostanzialmente equivalente a quello garantito all'interno dell'Unione o se la Commissione non dispone di informazioni sufficienti tali da consentirle di stabilire se un livello di tutela della sanità pubblica sostanzialmente equivalente sia garantito dal Regno Unito, la Commissione informa il Regno Unito tramite una notifica scritta di tale constatazione e delle relative ragioni dettagliate.

   Per un periodo di sei mesi a decorrere dalla notifica scritta effettuata a norma del primo comma, la Commissione avvia consultazioni con il Regno Unito al fine di porre rimedio alla situazione che ha dato origine a tale notifica scritta. In casi giustificati la Commissione può prorogare tale periodo di tre mesi.

3. Se non si è posto rimedio alla situazione che ha dato origine alla notifica scritta effettuata a norma del paragrafo 2, primo comma, entro il termine di cui al paragrafo 2, secondo comma, alla Commissione è conferito il potere di adottare un atto delegato che modifichi o integri le disposizioni, tra quelle di cui al paragrafo 1, la cui applicazione è sospesa.

4. Qualora sia stato adottato un atto delegato a norma del paragrafo 3, le disposizioni di cui alla frase introduttiva del paragrafo 1 specificate nell'atto delegato cessano di applicarsi il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato.

5. Qualora sia stato posto rimedio alla situazione che ha dato origine all'adozione dell'atto delegato a norma del paragrafo 3, la Commissione adotta un atto delegato che specifica le disposizioni sospese che si applicano nuovamente. In tal caso, le disposizioni specificate nell'atto delegato adottato a norma del presente paragrafo si applicano nuovamente il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato di cui al presente paragrafo.

Articolo 211

Disposizioni pertinenti per Cipro, Irlanda e Malta e applicabili fino al 31 dicembre 2024

1. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate ai sensi della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata di cui al capo III, sezioni 3 e 4, a favore di titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

   Fino al 31 dicembre 2024, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta possono prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate prima del 20 aprile 2022 ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

   Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate o prorogate dalle autorità competenti di Cipro, Irlanda o Malta conformemente al primo e secondo comma cessano di essere valide al più tardi il 31 dicembre 2026.

2. Per quanto riguarda le prove di controllo di qualità di cui all'articolo 8 effettuate in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord concernenti medicinali inclusi nell'elenco di cui al paragrafo 9, diversi da quelli autorizzati dalla Commissione, e, fino al 31 dicembre 2024, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta possono ritenere che sussista un caso giustificato ai sensi dell'articolo 8, lettera b), senza effettuare una valutazione caso per caso, a condizione che:

   a) ciascun lotto dei medicinali in questione sia rilasciato da una persona qualificata in un sito dell'Unione o dell'Irlanda del Nord o da una persona qualificata in un sito in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

   b) lo stabilimento indicato dal terzo che conduce le prove di controllo di qualità sia supervisionato dall'autorità competente del Regno Unito, anche mediante l'esecuzione di controlli in loco;

   c) laddove il rilascio dei lotti sia effettuato da una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dichiari di non disporre

di una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

3. In deroga all'articolo 142, paragrafo 1, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta autorizzano l'importazione di medicinali da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da parte di titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, che non sono in possesso di una pertinente autorizzazione alla fabbricazione, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

   a) i medicinali sono stati sottoposti alle prove di controllo di qualità nell'Unione, come previsto dall'articolo 153, paragrafo 3, oppure in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 8, lettera b);

   b) il rilascio di lotti di medicinali è stato effettuato da una persona qualificata nell'Unione conformemente all'articolo 153, paragrafo 1, oppure, per i medicinali autorizzati dalle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

   c) l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione è stata rilasciata, conformemente al diritto dell'Unione, dall'autorità competente di uno Stato membro o dalla Commissione o, per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio nell'Irlanda del Nord, dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;

   d) i medicinali sono resi disponibili solo per i pazienti o i consumatori finali nello Stato membro in cui sono importati i medicinali o, se importati nell'Irlanda del Nord, sono resi disponibili solo ai pazienti o ai consumatori finali nell'Irlanda del Nord;

   e) i medicinali recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

   L'articolo 166, paragrafo 1, lettera b), non si applica alle importazioni che soddisfano le condizioni previste nel primo comma.

4. Per i lotti di medicinali che sono esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da uno Stato membro e successivamente importati fino al 31 dicembre 2024 a Cipro, in Irlanda o a Malta, i controlli all'importazione di cui all'articolo 153, paragrafo 1, primo e secondo comma, non sono richiesti a condizione che tali lotti siano stati sottoposti ai controlli in questione in uno Stato membro prima di essere esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord e a condizione che siano accompagnati dai resoconti di controllo di cui all'articolo 153, paragrafo 1, terzo comma.

5. In deroga all'articolo 205, paragrafo 1, fino al 31 dicembre 2024, in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di una domanda pendente di autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti di Cipro e di Malta possono autorizzare, per validi motivi di sanità pubblica, l'immissione nel loro mercato nazionale di un medicinale autorizzato in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

   Le autorità competenti di Cipro e di Malta possono inoltre mantenere in vigore o, fino al 31 dicembre 2024, prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 205, paragrafo 1, prima del 20 aprile 2022 e che

consentono l'immissione nei loro mercati nazionali di medicinali autorizzati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

Le autorizzazioni rilasciate, prorogate o mantenute in vigore a norma del primo o del secondo comma non sono valide dopo il 31 dicembre 2026.

6. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorità competenti di Malta e Cipro possono rilasciare le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al paragrafo 5 ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

7. Se le autorità competenti di Cipro o di Malta rilasciano o prorogano un'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 5, esse garantiscono la conformità alle prescrizioni della presente direttiva.

8. Prima di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del paragrafo 5, le autorità competenti di Cipro o di Malta:

   a) notificano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio o di prorogare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dei paragrafi da 5 a 8 per quanto riguarda il medicinale in questione;

   b) possono chiedere all'autorità competente del Regno Unito di trasmettere le pertinenti informazioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

9. Le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta pubblicano sul loro sito web un elenco dei medicinali ai quali hanno applicato o intendono applicare le deroghe di cui al presente articolo e garantiscono che l'elenco sia aggiornato e gestito in modo indipendente, almeno su base semestrale.

Articolo 212

Deroghe per i medicinali immessi in commercio a Cipro, in Irlanda, a Malta o in Irlanda del Nord

Le deroghe di cui all'articolo 211, paragrafi 1 e 6, all'articolo 8, all'articolo 209, paragrafi 6 e 7, all'articolo 153, paragrafo 3, all'articolo 99, paragrafo 4, e all'articolo 211, paragrafo 5, non pregiudicano gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali immessi in commercio a Cipro, in Irlanda, a Malta o in Irlanda del Nord stabiliti dalla presente direttiva.

Capo XVIII
Disposizioni finali

Articolo 213

Modifica degli allegati

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 riguardo alla modifica degli allegati da I e VI allo scopo di adeguarli al progresso scientifico e tecnico o riguardo alla modifica dell'articolo 22 per quanto concerne le prescrizioni per le valutazioni del rischio ambientale di cui ai paragrafi 2, 3, 4 e 6 di tale articolo.

Articolo 214

Comitato permanente per i medicinali per uso umano

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano. Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

3. Se il parere del comitato deve essere ottenuto tramite procedura scritta ed è fatto riferimento al presente paragrafo, tale procedura si conclude senza esito solo qualora, entro il termine per la presentazione del parere, il presidente del comitato lo decida.

4. Il regolamento interno del comitato permanente per i medicinali è reso pubblicamente disponibile.

5. Il comitato permanente per i medicinali per uso umano garantisce che il suo regolamento interno sia adattato alla necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti e tiene conto dei compiti assegnati a detto comitato ai sensi del capo III e della procedura di cui all'articolo 42.

Articolo 215

Esercizio della delega

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 4, paragrafo 2, all'articolo 24, paragrafo 5, all'articolo 25, paragrafo 9, all'articolo 26, paragrafo 3, all'articolo 27, paragrafo 3, all'articolo 28, paragrafi 2 e 3, all'articolo 63, paragrafo 5, all'articolo 65, paragrafo 2, all'articolo 67, paragrafo 2, all'articolo 88, paragrafo 1, all'articolo 92, paragrafo 4, all'articolo 126, paragrafo 1, all'articolo 150, paragrafo 3, all'articolo 153, paragrafo 4, all'articolo 161, all'articolo 210, paragrafo 4, e all'articolo 213 è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal [OP inserire la data di entrata in vigore della presente direttiva]. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

   Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 210, paragrafi 3 e 5, è conferito alla Commissione per un periodo indeterminato a decorrere dal [OP: inserire la data = data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La delega di potere di cui all'articolo 4, paragrafo 2, all'articolo 24, paragrafo 5, all'articolo 25, paragrafo 9, all'articolo 26, paragrafo 3, all'articolo 27, paragrafo 3, all'articolo 28, paragrafi 2 e 3, all'articolo 63, paragrafo 5, all'articolo 65, paragrafo 2, all'articolo 67, paragrafo 2, all'articolo 88, paragrafo 1, all'articolo 92, paragrafo 4, all'articolo 126, paragrafo 1, all'articolo 150, paragrafo 3, all'articolo 153, paragrafo 4, all'articolo 161, all'articolo 210, paragrafo 4, e all'articolo 213 può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale*

dell'Unione europea o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016.

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

6. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, dell'articolo 24, paragrafo 5, dell'articolo 26, paragrafo 3, dell'articolo 27, paragrafo 3, dell'articolo 28, paragrafi 2 e 3, dell'articolo 63, paragrafo 5, dell'articolo 65, paragrafo 2, dell'articolo 67, paragrafo 2, dell'articolo 88, paragrafo 1, dell'articolo 92, paragrafo 4, dell'articolo 126, paragrafo 1, dell'articolo 150, paragrafo 3, dell'articolo 153, paragrafo 4, dell'articolo 161, dell'articolo 210, paragrafo 4, e dell'articolo 213 entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

Articolo 216

Relazione

Entro il [OP: inserire la data = 10 anni dopo 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione della presente direttiva, comprensiva di una valutazione del conseguimento dei suoi obiettivi e delle risorse necessarie per attuarla.

Articolo 217

Abrogazioni

1. La direttiva 2001/83/CE è abrogata a decorrere dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

2. La direttiva 2009/35/CE è abrogata a decorrere dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. I riferimenti alle direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE abrogate si intendono fatti alla presente direttiva. I riferimenti alla direttiva abrogata 2001/83/CE sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato VIII.

Articolo 218

Disposizioni transitorie

1. Le procedure relative alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali convalidate a norma dell'articolo 19 della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate conformemente all'articolo 29.

2. Le procedure avviate sulla base degli articoli 29, 30, 31 e 107 decies della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate conformemente a seconda dei casi, agli articoli da 32 a 34 o all'articolo 107 duodecies di detta direttiva come applicabile al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La presente direttiva si applica anche ai medicinali autorizzati conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

   La presente direttiva si applica anche alle registrazioni di medicinali omeopatici e di medicinali tradizionali di origine vegetale effettuate conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

4. In deroga al capo VI, i medicinali immessi in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] possono continuare a essere messi a disposizione sul mercato fino al [OP: inserire la data = cinque anni dopo 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], a condizione che siano conformi alle disposizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo di cui al titolo V della direttiva 2001/83/CE applicabile al [OP: inserire la data corrispondente = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

5. In deroga all'articolo 81, i medicinali di riferimento per i quali la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono soggetti alle disposizioni relative ai periodi di protezione dei dati di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE applicabile al [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] fino al [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

6. In deroga al paragrafo 3, gli obblighi di comunicazione di cui all'articolo 57 non si applicano ai medicinali autorizzati a norma della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

Articolo 219

Recepimento

1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni.

2. Le disposizioni adottate dagli Stati membri contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di tale riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Esse recano altresì l'indicazione che, nelle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative in vigore, i riferimenti alle direttive abrogate dalla presente direttiva si intendono fatti a quest'ultima. Le modalità del riferimento e la formulazione dell'indicazione sono stabilite dagli Stati membri.

3. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni principali di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 220

Entrata in vigore

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

Articolo 221

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il

Per il Parlamento europeo	*Per il Consiglio*
La presidente	*Il presidente*