

15.9.2010

A7-0159/74

Emendamento 74

Linda McAvan

a nome del gruppo S&D

Pilar Ayuso

a nome del gruppo PPE

Antonya Parvanova

a nome del gruppo ALDE

Marina Yannakoudakis

a nome del gruppo ECR

Michèle Rivasi

a nome del gruppo Verts/ALE

Jiří Maštálka

a nome del gruppo GUE/NGL

Relazione

A7-0159/2010

Linda McAvan

Farmacovigilanza (modifica della direttiva 2001/83/CE)
(COM(2008)0665 – C6-0514/2008 – 2008/0260(COD))

Proposta di direttiva – atto modificativo

–

EMENDAMENTI DEL PARLAMENTO*

alla proposta della Commissione

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione *europea*,

* Emendamenti politici: il testo nuovo o modificato è evidenziato in grassetto corsivo e le soppressioni sono segnalate con il simbolo ■ .

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo del 10 giugno 2009¹,

visto il parere del Comitato delle regioni del 7 ottobre 2009²,

visto il parere del Garante europeo della protezione dei dati del 22 aprile 2009³,

deliberando conformemente alla procedura *legislativa ordinaria*⁴,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano⁵ stabilisce norme armonizzate per l'autorizzazione, il controllo e la farmacovigilanza dei medicinali all'interno della Comunità.
- (2) Le norme relative alla farmacovigilanza servono a tutelare la salute pubblica al fine di prevenire, rilevare e valutare gli effetti avversi dei medicinali commercializzati nella Comunità, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio.
- (3) Viste le esperienze acquisite e considerata la valutazione della Commissione sul sistema comunitario di farmacovigilanza, risulta evidente la necessità di nuove misure volte a migliorare il funzionamento delle norme comunitarie sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.
- (4) Tenendo conto del fatto che qualsiasi normativa sui medicinali deve mirare fondamentalmente a salvaguardare la salute pubblica, tale obiettivo deve essere raggiunto con mezzi che non impediscono la libera circolazione dei medicinali sicuri all'interno della Comunità. Dalla valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza risulta che l'azione non coordinata degli Stati membri su questioni di sicurezza dei medicinali sta creando ostacoli alla libera circolazione dei medicinali. Per prevenire o rimuovere tali ostacoli è necessario rafforzare e razionalizzare le disposizioni esistenti relative alla farmacovigilanza a livello comunitario.
- (5) Per motivi di chiarezza, la definizione di reazione avversa va modificata al fine di garantire che copra effetti nocivi e indesiderati conseguenti non solo all'uso autorizzato del medicinale a dosi normali, ma anche *agli* errori terapeutici e *agli* usi non contemplati dal riassunto autorizzato delle caratteristiche del prodotto, incluso l'uso improprio e l'abuso del prodotto. ***Il sospetto di una reazione avversa al medicinale dovrebbe essere sufficiente per la segnalazione. Ciò significa che un nesso causale tra un medicinale e un evento avverso deve costituire almeno una possibilità ragionevole. Pertanto, l'espressione "sospetta reazione avversa" viene utilizzata in tutto il testo in riferimento agli obblighi di segnalazione. Fatte salve le vigenti disposizioni nazionali***

¹ GU C 306 del 16.12.2009, pag. 28.

² ***GU C 79 del 27.3.2010, pag. 50.***

³ ***GU C 229 del 23.9.2009, pag. 19.***

⁴ GU C del , pag. .

⁵ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

e dell'Unione e le pratiche esistenti in materia di segreto medico, gli Stati membri dovrebbero garantire che la segnalazione e il trattamento dei dati personali relativi a sospette reazioni avverse, tra cui quelli connessi ad errori terapeutici, si svolgano in forma riservata. Ciò non dovrebbe pregiudicare gli obblighi degli Stati membri in materia di reciproco scambio di informazioni sulla farmacovigilanza o la divulgazione al pubblico di informazioni importanti su questioni di farmacovigilanza, né gli obblighi delle persone interessate di fornire informazioni ai sensi del diritto penale.

(5bis) L'inquinamento delle acque e dei suoli determinato da alcuni residui farmaceutici è un problema ambientale emergente. Gli Stati membri dovrebbero studiare misure volte a monitorare e valutare il rischio di effetti ambientali prodotti da tali medicinali, compresi quelli che possono avere un impatto sulla salute pubblica.

Sulla base in particolare dei dati ricevuti dall'agenzia, dall'Agenzia per l'ambiente e dagli Stati membri, la Commissione dovrebbe elaborare una relazione sulla portata del problema, unitamente ad una valutazione della necessità di modificare la normativa dell'UE sui medicinali o altre norme dell'UE pertinenti.

- (6) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve istituire un sistema di farmacovigilanza per garantire il monitoraggio ed il controllo di uno o più dei suoi medicinali autorizzati, da inserire in un fascicolo del sistema di farmacovigilanza accessibile in permanenza per eventuali ispezioni. **Le** autorità competenti devono effettuare la supervisione di tali sistemi. Per tale motivo, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio va presentata una sintesi del sistema di farmacovigilanza, comprendente un riferimento al sito Internet in cui viene tenuto e reso accessibile a fini d'ispezione **da parte delle autorità competenti** il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione.
- (7) La programmazione della farmacovigilanza per ogni singolo medicinale da parte del titolare dell'autorizzazione deve essere effettuata nel contesto di un sistema di gestione del rischio e deve essere proporzionata ai rischi individuati, ai rischi potenziali e alla necessità di ulteriori informazioni sul medicinale. È opportuno inoltre prevedere che eventuali misure fondamentali contenute nel sistema di gestione del rischio siano incluse anche nell'autorizzazione all'immissione in commercio quali condizioni.
- (8) **È necessario, dal punto di vista della salute pubblica, integrare i dati disponibili al momento dell'autorizzazione con le** informazioni supplementari **■** sulla sicurezza **e, in taluni casi, anche sull'efficacia** dei medicinali autorizzati. Le autorità competenti **■** devono **pertanto** avere il diritto di prescrivere **ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di effettuare** studi sulla sicurezza **e sull'efficacia** successivi all'autorizzazione. **Dovrebbe essere possibile imporre** tale prescrizione **al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o in seguito, ed essa dovrebbe formare parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questi studi supplementari possono essere volti a raccogliere dati per consentire la valutazione della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali nella pratica medica quotidiana.**
- (9) **È fondamentale che il rafforzamento del sistema di farmacovigilanza non conduca al**

*rilascio prematuro di autorizzazioni all'immissione in commercio. Tuttavia, alcuni farmaci sono autorizzati a condizione che siano oggetto di attività di monitoraggio supplementari. Questo riguarda tutti i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva e i medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari per i quali le attività di farmacovigilanza sono considerate prioritarie. Tale regime può applicarsi, su richiesta delle autorità competenti, anche a prodotti specifici, a condizione che venga eseguito uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione o qualora sussistano condizioni o limitazioni rispetto all'utilizzo sicuro ed efficace del medicinale ■ . **Detti prodotti dovrebbero essere identificati mediante un simbolo nero e una corrispondente nota esplicativa nel riassunto delle caratteristiche del prodotto così come sul foglietto illustrativo per il paziente**, e un elenco di tali medicinali deve essere tenuto aggiornato e disponibile al pubblico dall'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali¹ (denominata qui di seguito "agenzia").*

■

(10bis) In collaborazione con l'EMEA e le autorità nazionali competenti e previa consultazione delle organizzazioni che rappresentano i pazienti, i consumatori, i medici e i farmacisti, le assicurazioni sanitarie sociali e altre parti interessate, la Commissione dovrebbe presentare al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione di valutazione concernente la leggibilità dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e dei foglietti illustrativi e la loro utilità per i professionisti del settore sanitario e per il pubblico. Sulla base di un'analisi di tali dati la Commissione, se del caso, dovrebbe presentare proposte volte a migliorare la presentazione e il contenuto dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e dei foglietti illustrativi per garantire che, all'occorrenza, rappresentino una valida fonte di informazioni per i professionisti del settore sanitario e per il pubblico.

(11) L'esperienza ha dimostrato la necessità di chiarire le responsabilità dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in relazione alla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati. Il titolare dell'autorizzazione deve avere la responsabilità di monitorare in modo continuo la sicurezza dei suoi medicinali, di informare le autorità di eventuali modifiche in grado di influire sull'autorizzazione, nonché di garantire che siano mantenute aggiornate le informazioni sul medicinale. Poiché i medicinali possono essere utilizzati in condizioni diverse da quelle indicate nelle relative autorizzazioni all'immissione in commercio, tali responsabilità devono comprendere tutte le informazioni disponibili, inclusi i risultati di test clinici o altri studi, nonché segnalazioni di usi del medicinale non conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre è opportuno garantire che, per il rinnovo delle autorizzazioni, siano prese in considerazione tutte le informazioni pertinenti rilevate in merito alla sicurezza del medicinale.

(12) Per garantire un'assidua collaborazione tra gli Stati membri nel settore della

¹ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

farmacovigilanza, il mandato del gruppo di coordinamento istituito dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE va ampliato affinché comprenda l'esame di questioni connesse alla farmacovigilanza di tutti i medicinali autorizzati dagli Stati membri. Per svolgere le sue nuove funzioni il gruppo di coordinamento deve essere potenziato ulteriormente con l'adozione di regole chiare per quanto riguarda i livelli di perizia richiesti, **le procedure per raggiungere accordi o concordare posizioni**, la trasparenza, l'indipendenza ed il segreto professionale per i membri nonché la necessità di collaborazione tra la Comunità e gli organismi nazionali.

- (13) Per garantire che sia mantenuto lo stesso livello di perizia scientifica nel processo decisionale relativo alla farmacovigilanza nella Comunità e negli Stati membri, svolgendo le funzioni di farmacovigilanza il gruppo di coordinamento deve **contare sulle raccomandazioni** del comitato **per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza dell'agenzia.**
- (14) Per evitare la ripetizione di lavori già svolti, il gruppo di coordinamento **dovrebbe concordare una posizione unica** per le valutazioni di farmacovigilanza riguardanti medicinali autorizzati in più Stati membri. Per attuare in tutta la Comunità misure di farmacovigilanza deve bastare l'accordo all'interno del gruppo di coordinamento. Qualora non si giunga ad un accordo nel gruppo di coordinamento, la Commissione deve essere autorizzata ad adottare una decisione a tal fine, destinata agli Stati membri.
- (15) Va effettuata una valutazione unica anche per le questioni di farmacovigilanza relative a medicinali autorizzati dagli Stati membri e medicinali autorizzati in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004. In tali casi la Commissione deve adottare misure armonizzate per tutti i medicinali in questione, sulla base di una valutazione comunitaria.
- (16) Gli Stati membri devono gestire un sistema di farmacovigilanza per raccogliere informazioni utili nella sorveglianza dei medicinali, incluse informazioni su sospette reazioni avverse **derivanti dall'utilizzo del prodotto conformemente alle condizioni previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio così come da qualsiasi altro utilizzo, incluso il dosaggio eccessivo, l'uso improprio, l'abuso e gli errori terapeutici, nonché quelle osservate dopo l'esposizione per motivi professionali**, e garantirne la qualità grazie al follow-up dei casi di sospette reazioni avverse. **Per svolgere tali mansioni gli Stati membri devono istituire un sistema permanente dotato dell'adeguata esperienza, di modo che gli obblighi di cui alla presente direttiva siano pienamente soddisfatti.**
- (17) Per migliorare ulteriormente il coordinamento delle risorse tra gli Stati membri, ogni Stato membro deve essere autorizzato a delegare talune mansioni di farmacovigilanza ad un altro Stato membro.
- (18) Per semplificare la segnalazione di sospette reazioni avverse i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri devono trasmettere le suddette informazioni unicamente alla base dati comunitaria sulla farmacovigilanza e rete di trattamento dei dati di cui all'articolo 57, paragrafo 1, lettera d) del regolamento (CE) n. 726/2004 (qui di seguito "la base dati Eudravigilance"). **Eudravigilance deve essere in grado di trasmettere immediatamente le segnalazioni di sospette reazioni**

avverse ricevute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio agli Stati membri nel cui territorio si sono verificate dette reazioni.

- (19) Affinché i processi di farmacovigilanza siano più trasparenti, gli Stati membri devono istituire e mantenere portali Web **■** dei medicinali. Allo stesso fine i titolari di autorizzazioni devono fornire alle autorità preavvisi **o avvisi simultanei** per le comunicazioni sulla sicurezza e le autorità devono trasmettersi a vicenda tali preavvisi **o avvisi**.
- (20) Le norme comunitarie sulla farmacovigilanza devono continuare a potersi fondare sul ruolo cruciale di monitoraggio della sicurezza svolto dai professionisti del settore sanitario e devono tenere conto del fatto che anche i pazienti si trovano in una situazione che consente loro di riferire in merito a **sospette** reazioni avverse ai medicinali. Per tale motivo è opportuno agevolare sia i professionisti del settore sanitario, sia i pazienti a segnalare sospette reazioni avverse ai medicinali e mettere a loro disposizione metodi di segnalazione.
- (21) Con la trasmissione diretta di tutte le informazioni sulle **sospette** reazioni avverse alla base dati Eudravigilance diventa opportuno modificare il campo d'applicazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, affinché presentino un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale piuttosto che un elenco dettagliato di rapporti su casi individuali già trasmessi alla base dati Eudravigilance.
- (22) Le prescrizioni relative ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono essere proporzionate ai rischi connessi ai medicinali. Di conseguenza i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono essere collegati al sistema di gestione dei rischi per i medicinali nuovi autorizzati e non devono essere necessari rapporti a scadenza regolare per i medicinali generici, di uso ben consolidato, **■** omeopatici o a base di piante con registrazione fondata sull'impiego tradizionale. Tuttavia, nell'interesse della salute pubblica, le autorità devono prescrivere rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per tali medicinali ogniqualvolta **sorgano preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o a causa della mancata comunicazione di dati sulla sicurezza quando l'uso della sostanza attiva è concentrato in medicinali per cui i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono normalmente obbligatori**.
- (23) È necessario condividere maggiormente l'utilizzo delle risorse tra le autorità competenti per la valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri è opportuno prescrivere una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Inoltre, vanno istituite procedure volte a stabilire frequenza e date di presentazione uniche per i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione.
- (24) In seguito alla valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le eventuali misure che ne derivano per quanto concerne il mantenimento, la modifica, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione vanno adottate secondo una procedura comunitaria ottenendo un risultato armonizzato.

- (25) Gli Stati membri devono trasmettere automaticamente all'agenzia determinate questioni di sicurezza connesse ai medicinali, avviando così una valutazione della questione **a livello dell'Unione**. Di conseguenza, vanno stabilite regole atte a garantire una procedura di valutazione da parte del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e regole per il successivo monitoraggio delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di adottare misure armonizzate in tutta l'Unione europea.

(25bis) In connessione con il presente chiarimento e rafforzamento delle disposizioni di farmacovigilanza contenute nella direttiva 2001/83/CE, è altresì opportuno precisare ulteriormente le procedure per tutte le valutazioni successive all'autorizzazione a livello dell'Unione delle questioni concernenti i medicinali. A tale scopo, il numero delle procedure per la valutazione a livello dell'Unione è stato limitato a due, di cui una permette una valutazione rapida e dovrebbe essere applicata quando si reputa necessaria un'azione urgente. A prescindere dal fatto che si applichi la procedura d'urgenza o quella normale, e che il medicinale sia stato autorizzato mediante la procedura centralizzata o non centralizzata, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dovrebbe sempre formulare la sua raccomandazione quando la ragione del provvedimento è fondata su dati di farmacovigilanza. È opportuno che il gruppo di coordinamento e il comitato per i medicinali per uso umano si basino su detta raccomandazione al momento di effettuare la loro valutazione della questione.

- (26) È necessario introdurre principi orientativi armonizzati ed il controllo regolamentare degli studi sulla sicurezza **richiesti dalle autorità competenti**, successivi all'autorizzazione e non interventistici che vengono avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione, che contemplano la raccolta di dati provenienti da pazienti o professionisti del settore sanitario, e che quindi non rientrano nel campo d'applicazione della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano¹. Il controllo di detti studi deve rientrare tra le responsabilità del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. ***Gli studi richiesti successivamente all'autorizzazione di un medicinale da un'unica autorità competente, da svolgere in un unico Stato membro, dovrebbero essere controllati dall'autorità nazionale competente dello Stato membro in cui deve essere svolto lo studio.*** Va inoltre contemplato il successivo monitoraggio, se del caso, per quanto concerne le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di adottare misure armonizzate in tutta la Comunità.
- (27) Per attuare le disposizioni connesse alla farmacovigilanza gli Stati membri devono garantire l'applicazione di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive ai titolari di autorizzazioni qualora essi non rispettino gli obblighi nell'ambito della farmacovigilanza. ***Qualora le condizioni previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano rispettate entro i termini previsti, le autorità nazionali competenti dovrebbero avere la facoltà di riesaminare l'autorizzazione concessa.***

¹ GU L 121 del 1° 5.2001, pag. 34.

- (28) Per tutelare la salute pubblica, le attività relative alla farmacovigilanza delle autorità nazionali competenti vanno finanziate adeguatamente. Il finanziamento adeguato di dette attività deve poter essere garantito attraverso la riscossione di tasse. Tuttavia la gestione di tali fondi ottenuti deve essere soggetta al controllo permanente delle autorità nazionali competenti al fine di garantire la loro indipendenza.
- (29) Gli Stati membri devono avere la possibilità di consentire, nel rispetto di determinate condizioni, di derogare a talune disposizioni della direttiva 2001/83/CE riguardanti le prescrizioni di etichettatura e imballaggio, per poter affrontare gravi problemi di disponibilità connessi alla potenziale mancanza o insufficienza di medicinali autorizzati o di medicinali immessi sul mercato.
- (30) Poiché lo scopo della presente direttiva, ovvero migliorare la sicurezza dei medicinali immessi sul mercato comunitario in modo armonizzato in tutti gli Stati membri, non può essere realizzato in misura sufficiente dagli Stati membri e può dunque essere realizzato meglio a livello comunitario, la Comunità può intervenire, in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato *sull'Unione europea (TUE)*. La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tale obiettivo, in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo.

(30 bis) La presente direttiva si applica fatti salvi la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati¹, e il regolamento (CE) n. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2000, concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati². Al fine di individuare, valutare, capire ed impedire reazioni avverse, e di identificare e intervenire per ridurre i rischi e aumentare i benefici derivanti da tali medicinali ai fini della tutela della salute pubblica, dovrebbe essere possibile trattare dati personali all'interno del sistema Eudragilance nel rispetto della normativa UE in materia di protezione dei dati. Detto obiettivo costituisce un interesse pubblico fondamentale che può essere giustificato se i dati sanitari identificabili sono trattati solo quando necessario e se le parti interessate valutano tale necessità in ogni fase del processo di farmacovigilanza.

- (31) Le prescrizioni sulla sorveglianza dei medicinali per uso umano di cui alla direttiva 2001/83/CE costituiscono prescrizioni specifiche ai sensi dell'articolo 15, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 luglio 2008, che pone norme in materia di accreditamento e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti e abroga il regolamento (CEE) n. 339/93³.

(31bis) Le attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva esigono l'istituzione di condizioni uniformi per quanto riguarda il contenuto e la conservazione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza, nonché i requisiti minimi per il sistema

¹ *GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.*

² *GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1.*

³ *GU L 218 del 13.8.2008, pag. 30.*

di qualità ai fini dell'esecuzione delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, l'uso di termini convenuti a livello internazionale, i formati e gli standard per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati della banca dati Eudragilance, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi; occorre definire il formato e il contenuto della trasmissione elettronica di sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il formato e il contenuto dei rapporti elettronici periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione dei rischi, nonché il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali per gli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione. A norma dell'articolo 291 del trattato, 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 sono stabiliti preventivamente mediante un regolamento adottato secondo la procedura legislativa ordinaria. In attesa dell'adozione di tale nuovo regolamento, continua ad applicarsi la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999¹, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione, ad eccezione della procedura di regolamentazione con controllo, che non è applicabile.

(31ter) È opportuno che la Commissione abbia la facoltà di adottare atti delegati a norma dell'articolo 290 del trattato al fine di integrare le disposizioni di cui agli articoli 21 bis e 22 bis della presente direttiva. La Commissione dovrebbe avere la facoltà di adottare misure supplementari per definire le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia successivi all'autorizzazione. È particolarmente importante che la Commissione svolga adeguate consultazioni durante il suo lavoro preparatorio, anche a livello di esperti.

(31quater) Conformemente al paragrafo 34 dell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio"², gli Stati membri sono incoraggiati a redigere e a rendere pubblici, nell'interesse proprio e della Comunità, prospetti indicanti, per quanto possibile, la concordanza tra la presente direttiva e i provvedimenti di recepimento.

(32) È opportuno pertanto modificare di conseguenza la direttiva 2001/83/CE,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1
Modifiche alla direttiva 2001/83/CE

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

1. L'articolo 1 è così modificato:
 - a) il punto 11 è sostituito dal seguente:

¹ GU ...

² GU C 321 del 31.12.2003, pag. 1.

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

b) il punto 14 è *soppresso*;

c) il punto 15 è sostituito dal seguente:

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

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

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

28 ter bis) piano di gestione del rischio: una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi;

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

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

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

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

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

- certificazione del fatto che il richiedente disponga di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza;
- **Stati membri** di residenza **e di domicilio** del responsabile qualificato;
- informazioni per contattare il responsabile qualificato;
- dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX;

- riferimento al sito in cui viene mantenuto il fascicolo permanente di farmacovigilanza per il medicinale in questione;"
- b) è inserita la seguente lettera i bis bis):
- "i bis bis) **il piano** di gestione dei rischi che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, **corredato di una sintesi**;"
- c) la lettera l) è sostituita dalla seguente:
- "l) copie dei documenti seguenti:
- ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro **■** o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, **una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nei rapporti sulle sospette reazioni avverse**, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva;
 - riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente secondo l'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 21 e foglietto illustrativo proposto in conformità dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 61;
 - particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.";
- d) la lettera n) è soppressa;
- e) sono aggiunti i seguenti commi:
- "Il sistema di gestione dei rischi di cui al primo comma, lettera i bis bis), deve essere proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza successivi all'autorizzazione.
- Le informazioni di cui al primo comma **■** vengono aggiornate **se e quando opportuno**".

3. L'articolo 11 è così modificato:

■

b) **sono aggiunti i seguenti commi:**

■ Per i medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, **il riassunto delle caratteristiche del prodotto** deve contenere la seguente dichiarazione: "Il medicinale è **soggetto ad** un monitoraggio

supplementare." Tale dichiarazione è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una pertinente nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i professionisti del settore sanitario a segnalare eventuali sospette reazioni avverse conformemente al sistema nazionale di segnalazione spontanea. Sono disponibili diversi mezzi per tali segnalazioni (segnalazione elettronica e altri) conformemente all'articolo 107 bis, paragrafo 1, secondo comma."

4. All'articolo 16 octies, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:
 - "1. Alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano per analogia l'articolo 3, paragrafi 1 e 2, l'articolo 4, paragrafo 4, l'articolo 6, paragrafo 1, l'articolo 12, l'articolo 17, paragrafo 1, gli articoli 19, 20, 23, 24, 25, gli articoli da 40 a 52, da 70 a 85, da 101 a 108 ter, l'articolo 111, paragrafi 1 e 3, l'articolo 112, gli articoli 116, 117 e 118, gli articoli 122, 123, 125, l'articolo 126, secondo comma, e l'articolo 127 della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CEE della Commissione(*).
- (*) GUL 262 del 14.10.2003, pag. 22."
5. L'articolo 17 è così modificato:
 - a) nel paragrafo 1, secondo comma, il numero "27" è sostituito dal numero "28";
 - b) nel paragrafo 2, il numero "27" è sostituito dal numero "28".
 6. All'articolo 18, il numero "27" è sostituito dal numero "28".
 7. All'articolo 21, il testo dei paragrafi 3 e 4 è sostituito dal seguente:
 - "3. Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile senza indugio l'autorizzazione all'immissione in commercio unitamente **al foglietto illustrativo**, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e ad eventuali condizioni stabilite in conformità degli articoli 21 bis, 22 e 22 bis, con le eventuali scadenze per l'adempimento **delle condizioni, se del caso**, per ogni medicinale da esse autorizzato.
 4. Le autorità nazionali competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche e precliniche, le sperimentazioni cliniche ed il sistema di gestione dei rischi nonché il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile senza indugio

la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

La relazione pubblica di valutazione 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."

8. È inserito il seguente articolo 21 bis:

"Articolo 21 bis

A supplemento delle disposizioni enunciate all'articolo 19, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle seguenti condizioni:

- (1) adottare determinate misure per l'utilizzo sicuro del medicinale contenute nel sistema di gestione dei rischi;
- (2) svolgere studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione;
- (3) rispettare le prescrizioni sulla registrazione o sulla comunicazione delle ***sospette*** reazioni avverse, più rigorose di quelle di cui al titolo IX;
- (4) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;
- (5) assicurare l'adeguatezza del sistema di farmacovigilanza;***
- (6) svolgere studi sull'efficacia successivi all'autorizzazione qualora siano individuati interrogativi concernenti taluni aspetti dell'efficacia del medicinale ed essi possano essere risolti soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo; l'obbligo di effettuare gli studi si attiene alle disposizioni adottate a norma dell'articolo 108 bis bis, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 bis.***

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

9. L'articolo 22 è sostituito dal seguente:

"Articolo 22

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

L'autorizzazione può essere rilasciata solo se il richiedente può dimostrare la propria

incapacità di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni di utilizzo normali, per ragioni obiettive, verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I.

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

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

"Articolo 22 bis

1. Dopo aver rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente può prescrivere al titolare di detta autorizzazione:
 - a) di svolgere uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione qualora si sospetti l'esistenza di rischi connessi al medicinale autorizzato; **qualora sussistano gli stessi timori in merito a più di un medicinale, le autorità nazionali competenti, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, incoraggiano i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati a svolgere uno studio congiunto sulla sicurezza successivo all'autorizzazione;**
 - b) **di svolgere uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione qualora la comprensione della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere mutate in misura rilevante. La prescrizione di svolgere gli studi si attiene alle disposizioni adottate a norma dell'articolo 108 bis bis, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 bis.**

La prescrizione, debitamente motivata, va effettuata per iscritto ■ e deve comprendere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e lo svolgimento dello studio.

2. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio l'opportunità di presentare spiegazioni **per iscritto**, entro un termine da essa stabilito, qualora il titolare lo richieda entro 30 giorni dal ricevimento della prescrizione scritta.
3. Sulla base delle spiegazioni presentate **per iscritto** dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma la prescrizione. Quando l'autorità nazionale competente conferma la prescrizione, l'autorizzazione all'immissione in commercio viene modificata per inserire la prescrizione quale condizione dell'autorizzazione stessa ed il sistema di gestione dei rischi viene aggiornato di conseguenza.

Articolo 22 ter

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad inserire nel proprio sistema di gestione dei rischi le eventuali condizioni o prescrizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.

2. Gli Stati membri informano l'agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato subordinandole a condizioni o prescrizioni di cui agli articoli 21 bis, 22 o 22 bis.

■".

11. L'articolo 23 è sostituito dal seguente:

"Articolo 23

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h), ed introduce le modifiche necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

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

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

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

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

L'autorità nazionale competente può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una copia del

fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza. Il titolare presenta la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta."

12. L'articolo 24 è così modificato:

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

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

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

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

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

14. L'articolo 27 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

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

- a) l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al capo 4;
- b) l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri, in conformità degli articoli 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 duodecies e 107 novodecies;
- c) l'esame delle questioni connesse alle modifiche delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri, in conformità dell'articolo 35, paragrafo 1.

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

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, *compresi la concertazione e il monitoraggio dei sistemi di gestione dei rischi*, 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 56, paragrafo 1, lettera a bis) del regolamento (CE) n. 726/2004.";

b) *il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:*

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

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

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

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

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

6. Salvo altrimenti disposto dalla presente direttiva, ***gli Stati membri in seno al gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere una posizione di consenso sull'azione da intraprendere.*** Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza ***degli Stati membri 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 del tipo coperto da segreto professionale."

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

"Capo 4 Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata".

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

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

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

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

"Qualora il deferimento risulti dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato, la questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e può applicarsi l'articolo 107 duodecies, paragrafo 2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione conformemente alla procedura di cui all'articolo 32. 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 107 terdecies.

Tuttavia, quando *si reputa necessaria un'azione urgente*, si applica la procedura di cui agli articoli da 107 decies a 107 terdecies."

17. ***L'articolo 36 è soppresso.***

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

- a) ***la lettera e) è sostituita dalla seguente:***

"e) una descrizione delle reazioni avverse che si possono osservare nel corso dell'uso normale del medicinale con indicazione, se del caso, delle misure da prendere in tale frangente;";

- b) sono aggiunti i seguenti secondo e terzo comma:

"

Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare "Il medicinale è *soggetto ad un monitoraggio supplementare*". *Tale dichiarazione è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una pertinente nota esplicativa standard.*

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 professionista del settore sanitario o direttamente al sistema nazionale di segnalazione spontanea; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale e/o altri) conformemente all'articolo 107 bis, paragrafo 1,

secondo comma."

18 bis. *L'articolo 59, paragrafo 3, è sostituito dal testo seguente:*

"3. *Entro 24 mesi dalla pubblicazione della presente direttiva nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione di valutazione sulle attuali carenze del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo e sui possibili modi per correggerle al fine di soddisfare più compiutamente le esigenze dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario. La Commissione, se del caso, sulla base della relazione e previa consultazione delle opportune parti interessate, formula proposte al fine di migliorare la leggibilità, la presentazione e il contenuto di tali documenti."*

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

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

21. Il titolo IX è sostituito dal seguente:

"TITOLO IX
FARMACOVIGILANZA

CAPO 1
Disposizioni generali

Articolo 101

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

Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del prodotto conformemente alle condizioni previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio e da qualsiasi altro utilizzo, **■** e a quelle osservate **■** dopo l'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri

valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'attività normativa. Gli Stati membri sottopongono il loro sistema di farmacovigilanza a revisioni regolari e riferiscono i risultati alla Commissione entro il [inserire una data effettiva – due anni dopo la data di recepimento di cui all'articolo 3, paragrafo 1] e, in seguito, ogni due anni.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.
4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'agenzia, all'armonizzazione e alla standardizzazione internazionale delle misure tecniche di farmacovigilanza.

Articolo 102

Gli Stati membri:

- (1) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare **pazienti**, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospette reazioni avverse alle autorità nazionali competenti; **ai fini di tali compiti, si possono interessare, secondo il caso, le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e i professionisti del settore sanitario;**
- (1 bis) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via Internet;**
- (2) **adottano tutte le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica dei rapporti sulle sospette reazioni avverse;**
- (2 bis) garantiscono che al pubblico vengano fornite in tempo utile 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 pubblica, secondo il caso;**
- (3) garantiscono, attraverso i metodi di raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il monitoraggio dei rapporti sulle **sospette** reazioni avverse, **che siano adottate tutte le misure adeguate per individuare** qualsiasi medicinale di origine biologica prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e oggetto di un rapporto sulle **sospette** reazioni avverse, **tenendo debito conto della denominazione del medicinale (conformemente all'articolo 1, punto 20) e del numero del lotto di fabbricazione;**
- (4) adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere agli obblighi stabiliti dal presente titolo siano comminate sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive.

Ai fini del primo paragrafo, **punti 1 e 3**, gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari ■ .

Articolo 103

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

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

Articolo 104

1. Al fine di svolgere le proprie attività di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a gestire un sistema di farmacovigilanza equivalente a quello di cui all'articolo 101, paragrafo 1.
2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 il titolare dell'autorizzazione valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta le misure opportune.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad effettuare revisioni regolari del proprio sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione inserisce una nota con i principali risultati della revisione nel fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati della revisione, agisce affinché venga elaborato e messo in pratica un piano d'azione correttivo appropriato. **Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.**

3. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza il titolare dell'autorizzazione deve:
 - a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza;
 - b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza;
 - c) attuare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale;
 - d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione dei rischi o quali condizioni o prescrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo gli articoli 21 bis, 22 o 22 bis;

- e) **apportare** gli aggiornamenti **al** sistema di gestione dei rischi e monitorare i dati di farmacovigilanza al fine di stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se intervengano cambiamenti del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

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

3 bis. Fatte salve le disposizioni del paragrafo 3, le autorità nazionali competenti possono chiedere la nomina di una persona di contatto per la farmacovigilanza a livello nazionale la quale riferisca alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.

Articolo 104 bis

1. In deroga all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), i titolari delle autorizzazioni rilasciate prima del [inserire una data effettiva – data stabilita all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della direttiva .../.../CE] sono tenuti ad attuare il sistema di gestione dei rischi solo se vengono rispettati i paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo.
2. L'autorità nazionale competente può prescrivere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di attuare un sistema di gestione dei rischi come stabilito all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c) qualora si sospetti la presenza di rischi tali da influire sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale autorizzato. A tal fine l'autorità nazionale competente prescrive al titolare dell'autorizzazione anche di presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che egli intende predisporre per il medicinale in questione.

La prescrizione, **debitamente motivata**, va effettuata per iscritto ■ e deve comprendere le scadenze per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi.

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

Articolo 105

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

Il primo paragrafo non osta all'imposizione ai titolari dell'autorizzazione di tasse per lo svolgimento di tali attività da parte delle autorità nazionali competenti ***nella misura in cui la loro indipendenza sia rigorosamente garantita.***

CAPO 2

Trasparenza e comunicazione

Articolo 106

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

(-1) relazioni di valutazione pubbliche, unitamente a una sintesi;

(-1 bis) riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi per il paziente;

- (1) ***sintesi dei piani*** di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati secondo la presente direttiva;
- (2) elenco dei medicinali ■ di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- (3) ***informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità nazionali competenti*** di sospette reazioni avverse ***ai medicinali*** da parte dei professionisti del settore sanitario e dei pazienti, ***compresi i*** moduli ***standard online*** di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 106 bis

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

Il titolare dell'autorizzazione deve garantire che tali informazioni siano presentate

al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di effettuare l'annuncio con urgenza a fini di tutela della salute pubblica, gli Stati membri, l'agenzia e la Commissione si informano reciprocamente al più tardi ventiquattr'ore prima della pubblicazione di informazioni su questioni di farmacovigilanza.
3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'agenzia è responsabile del coordinamento tra le autorità nazionali competenti degli avvisi riguardanti la sicurezza e fornisce calendari per la pubblicazione delle informazioni.

Con il coordinamento dell'agenzia, gli Stati membri agiscono nella misura del possibile per concordare messaggi comuni sulla sicurezza e i calendari della loro pubblicazione. Su richiesta dell'agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito agli avvisi di sicurezza.

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

CAPO 3

Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza

Sezione 1

Registrazione e comunicazione delle *sospette* reazioni avverse

Articolo 107

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

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

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

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non *respinge* comunicazioni di sospette reazioni avverse effettuate per via elettronica *o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato* da pazienti e professionisti del settore sanitario.
3. I titolari delle autorizzazioni sono tenuti a trasmettere alla base dati e rete di

trattamento dei dati di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004 (denominata qui di seguito "base dati Eudravigilance") per via elettronica informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nella Comunità e nei paesi terzi entro i 15 giorni successivi al **■** giorno in cui il titolare in questione viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni sono tenuti a trasmettere alla base dati Eudravigilance per via elettronica informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nella Comunità entro i 90 giorni successivi al **■** giorno in cui il titolare in questione viene a conoscenza dell'evento.

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

4. **■** I titolari delle autorizzazioni sono tenuti a *istituire 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 base dati Eudravigilance.

4 bis. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con l'agenzia e gli Stati membri nella rilevazione di duplicati.

Articolo 107 bis

1. Gli Stati membri registrano tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel loro territorio e vengono comunicate loro dai professionisti del settore sanitario o dai pazienti. *Se del caso, essi coinvolgono i pazienti e i professionisti del settore sanitario nel follow-up di tutti i rapporti che ricevono per soddisfare le disposizioni di cui all'articolo 102, paragrafi 2 e 3, della presente direttiva.*

Gli Stati membri garantiscono che i rapporti riguardanti tali reazioni *possano essere* trasmessi attraverso i portali Web nazionali **■** dei medicinali *o mediante altri mezzi.*

- 1 bis. Per i rapporti trasmessi dal titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio sono state registrate le sospette reazioni avverse possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione nel follow-up dei rapporti.**

- 1 ter. Gli Stati membri collaborano con l'agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rilevazione di duplicati.**

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

Entro i 90 giorni successivi al ricevimento dei rapporti di sospette reazioni avverse non gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri li trasmettono per via elettronica alla base dati Eudravigilance.

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

3. Gli Stati membri garantiscono che i rapporti **sulle sospette reazioni avverse derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale** portati alla loro attenzione ■ vengano trasmessi alla base dati Eudravigilance e a tutte le autorità, **organismi, organizzazioni e/o istituzioni** responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno di tale Stato membro. Essi garantiscono inoltre che le autorità responsabili dei medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetta reazione avversa comunicata **a qualsiasi altra** autorità ■ all'interno di tale Stato membro. **Tali rapporti sono opportunamente identificati nelle forme di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.**

3 bis. A meno che non sia giustificabile per ragioni connesse alla farmacovigilanza, i singoli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo supplementare per la segnalazione di sospette reazioni avverse.

Sezione 2

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Articolo 107 ter

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a trasmettere all'agenzia i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:
 - a) **sintesi dei dati pertinenti rispetto ai rischi e ai benefici del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il potenziale impatto sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio;**
 - b) una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale;
 - c) tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione e riguardanti il volume delle prescrizioni del medicinale, **compresa una stima dei gruppi di pazienti esposti al medicinale.**

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

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

2. L'agenzia *trasmette* i rapporti di cui al paragrafo 1 ***alle autorità nazionali competenti, ai membri del*** comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, al comitato per i medicinali per uso umano e al gruppo di coordinamento ***attraverso la banca dati di cui all'articolo 25 bis del regolamento (CE) n. 726/2004.***
3. In deroga la paragrafo 1 del presente articolo, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali di cui agli ***articoli 10, paragrafo 1 o 10 bis***, e i titolari di registrazioni semplificate per i medicinali di cui agli articoli 14 o 16 bis, sono tenuti a presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali prodotti solo nei casi seguenti:
 - a) tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 21 bis o dell'articolo 22; oppure
 - b) ***quando richiesto da una autorità competente, sulla base delle preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancata fornitura di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio; le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza richiesti sono trasmesse 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 ne informa, secondo il caso, il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 3 e 107 sexies.***

Articolo 107 quater

1. La frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza va specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Essa va calcolata a partire dalla data dell'autorizzazione.
2. I titolari delle autorizzazioni rilasciate prima del [inserire data precisa – data stabilita al secondo comma dell'articolo 3, paragrafo 1)], per i quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono prescritte quale condizioni dell'autorizzazione stessa, presentano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto stabilito dal secondo comma del presente paragrafo, finché nell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono previste un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti oppure queste non sono fissate in applicazione dei paragrafi 3, 4 ■

o 6.

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

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

2 bis. Il paragrafo 2 si applica altresì ai medicinali autorizzati soltanto in un unico Stato membro e per i quali non si applica il paragrafo 3.

- 3. Per i prodotti soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei paragrafi 1 e 2 possono essere modificate *e armonizzate* per **fornire una valutazione unica nel contesto di una procedura di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza** e una data di riferimento per la Comunità a partire dalla quale venga *stabilita* detta frequenza.

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

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

La frequenza unica adottata per la trasmissione dei rapporti è resa pubblica dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano una notifica per una corrispondente variazione delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- 4. Ai fini del paragrafo 3 la data di riferimento per la Comunità per i prodotti contenenti la stessa sostanza attiva o una sua associazione sarà una delle seguenti:
 - a) la data della prima autorizzazione nella Comunità di un medicinale contenente la sostanza attiva in questione o una sua associazione;
 - b) se la data di cui al punto a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva in questione o una sua associazione.

6. I titolari delle autorizzazioni devono avere la possibilità di trasmettere al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, richieste di fissazione delle date di riferimento per la Comunità o di modifica della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per uno dei motivi seguenti:
- a) motivi connessi alla salute pubblica;
 - b) per evitare la ripetizione di valutazioni;
 - c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

Tali richieste vanno presentate per iscritto e debitamente motivate. 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. Le variazioni delle date o della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono rese pubbliche dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano una notifica per una corrispondente variazione delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

Articolo 107 quinquies

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

Articolo 107 sexies

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

La valutazione va effettuata da una delle figure seguenti:

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

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

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, elabora un rapporto di valutazione entro **60 giorni** dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e lo invia ***all'agenzia e agli Stati membri interessati. L'agenzia trasmette il rapporto al titolare o ai titolari*** dell'autorizzazione.

Entro 30 giorni dal ricevimento del rapporto di valutazione, ***gli Stati membri e il titolare o i titolari*** dell'autorizzazione ***possono*** presentare all'agenzia ■ e al relatore ***o allo Stato membro le proprie osservazioni.***

3. ***Ricevute le osservazioni di cui al paragrafo 2, entro 15 giorni il relatore o lo Stato membro adottano la relazione di valutazione, tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate, e lo trasmettono al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza il quale, nel corso della sua riunione successiva, lo adotta con o senza modifiche. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti con le relative motivazioni. L'agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata nella banca dati istituita ai sensi dell'articolo 25 bis del regolamento (CE) n. 726/2004 e la trasmette al titolare o ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.***

Articolo 107 septies

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

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

Articolo 107 octies

1. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di

aggiornamento sulla sicurezza **che raccomandi un'eventuale azione relativa alle condizioni di** più autorizzazioni, in conformità dell'articolo 107 sexies, paragrafo 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento del rapporto del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e **raggiunge una posizione** sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione **della posizione adottata**.

2. Se **all'interno** del gruppo di coordinamento **gli Stati membri raggiungono un accordo sull'azione da adottare** per consenso, il presidente registra l'accordo e **lo trasmette al** titolare dell'autorizzazione **e agli Stati membri**. Gli Stati membri **adottano le misure necessarie per mantenere, modificare, sospendere o revocare** le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione **in linea con** il calendario di attuazione stabilito **nell'accordo**.

In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo per i pazienti entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca **a raggiungere un accordo** per consenso, **la posizione** di maggioranza **degli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento** viene **trasmessa** alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri non sia in linea con la relazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, viene allegata una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze.

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

Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano non è in linea con la raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze.

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

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

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

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

Sezione 2 bis ***Rilevamento dei segnali***

Articolo 107 nonies

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati nel rispetto della presente direttiva, **■** le autorità nazionali competenti, ***in collaborazione con l'agenzia***, adottano i seguenti provvedimenti:
 - a) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti ***dai piani*** di gestione dei rischi o quali condizioni o prescrizioni secondo gli articoli 21 bis, 22 o 22 bis;
 - b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;
 - c) monitorare i dati della base Eudragilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati ***e se essi abbiano un impatto sul*** rapporto rischio/beneficio.

■
2. Il comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza effettua ***l'analisi*** iniziale e stabilisce l'ordine di priorità ***dei segnali*** di rischi nuovi o modificati e dei cambiamenti del rapporto rischio/beneficio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di ***detti segnali e l'accordo sulle*** eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio vanno completati ***entro tempi congrui alla portata e alla gravità del problema***.
3. L'agenzia e le autorità nazionali competenti si informano reciprocamente ed

informano il titolare dell'autorizzazione qualora vengano rilevati rischi nuovi o modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

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

Sezione 3
Procedura *d'urgenza dell'Unione*

Articolo 107 decies

1. Uno Stato membro *o la Commissione, a seconda del caso, avviano* la procedura di cui alla presente sezione informando gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione *quando si ritenga necessario un intervento urgente, a seguito della valutazione dei dati connessi alla farmacovigilanza*, in uno qualsiasi dei seguenti casi:
 - a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - b) se intende vietare la fornitura di un medicinale;
 - c) se intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - d) se il titolare dell'autorizzazione gli comunica che, per motivi di sicurezza, ha interrotto l'immissione in commercio di un medicinale o ha ritirato un'autorizzazione o intende farlo;
 - e) se ritiene che siano necessarie nuove controindicazioni, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni.

L'agenzia verifica se il problema si riferisce a medicinali diversi da quello contemplato dalle informazioni, o se è comune a tutti i prodotti appartenenti alla stessa categoria o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale o i medicinali in questione siano autorizzati in più di uno Stato membro, l'agenzia comunica senza indebito indugio al promotore del procedimento il risultato di questa verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 107 duodecies e 107 terdecies. In caso contrario, il problema è affrontato dallo Stato membro interessato. L'agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmettono l'informazione che la procedura è stata avviata ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Ibis. Fatte salve le disposizioni di cui agli articoli 107 decies, paragrafo 1, 107

duodecies e 107 terdecies, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute 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. Esso informa la Commissione, l'agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

Iter. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli da 107 undecies a 107 terdecies, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente provvedimenti temporanei.

Se la portata della procedura, stabilita in conformità del paragrafo 1, comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione, in qualsiasi fase della procedura avviata in conformità della presente sezione, può adottare immediatamente provvedimenti temporanei riguardanti direttamente tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Le informazioni di cui al **presente articolo** possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

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

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

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

I

Articolo 107 duodecies

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 107 decies, paragrafo 1, l'agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura attraverso il portale Web europeo I dei medicinali. **Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio sui propri portali nazionali.**

L'annuncio deve specificare la questione di cui trattasi, i medicinali e, se del caso, le sostanze in questione. Deve inoltre contenere informazioni relative al diritto dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, **dei professionisti del**

settore sanitario e del pubblico di presentarle informazioni pertinenti alla procedura e alle 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 107 decies. Il relatore collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano e lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.*

Ai fini di tale valutazione, *i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono presentare osservazioni per iscritto.*

Se lo consente l'urgenza della questione, il comitato può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto riguarda la portata e la gravità del problema. Le audizioni pubbliche vengono *organizzate in linea con le modalità specificate dall'agenzia e* annunciate sul portale web europeo **■** dei medicinali. L'annuncio *specifica le* modalità di partecipazione.

Nel corso dell'audizione pubblica, si presta particolare attenzione all'effetto terapeutico del medicinale.

L'agenzia, *previa consultazione con le parti in causa, elabora regolamentazioni relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, in conformità dell'articolo 78 del regolamento (CE) n. 726/2004.*

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

3. Entro 60 giorni dalla trasmissione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sulla quale è basata *tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione menziona le posizioni divergenti con le relative motivazioni. In caso di emergenza, 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 azioni fra le seguenti:
 - a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello comunitario;
 - b) il titolare *o i titolari* dell'autorizzazione all'immissione in commercio *devono* svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
 - c) il titolare *o i titolari* dell'autorizzazione all'immissione in commercio *devono* promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;

- d) gli Stati membri o i titolari delle autorizzazioni devono attuare provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi;
- e) l'autorizzazione *o le autorizzazioni* all'immissione in commercio *devono* essere *sospese, revocate* o non *rinnovate*;
- f) l'autorizzazione *o le autorizzazioni* all'immissione in commercio *devono* essere *modificate*.

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

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

Articolo 107 terdecies

1. Qualora la portata della procedura, come stabilito dall'articolo 107 decies, paragrafo 2, non comprenda autorizzazioni rilasciate secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e *raggiunge una posizione* sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione *della posizione concordata*. *Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, e su proposta del presidente, il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.*
2. Se *all'interno* del gruppo di coordinamento *gli Stati membri raggiungono un accordo sull'azione da adottare* per consenso, il presidente registra l'accordo e *lo trasmette al* titolare dell'autorizzazione *e agli Stati membri*. Gli Stati membri *adottano le misure necessarie per mantenere, modificare, sospendere o revocare* l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione *in linea con* il calendario di attuazione stabilito *nell'accordo*.

In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo per i pazienti entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca *a raggiungere un accordo* per consenso, *la posizione* di maggioranza *degli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento* viene

trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, viene applicata la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento non sia in linea con la raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, viene allegata una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze.

3. Qualora la portata della procedura, come indicato nell'articolo 107 decies, paragrafo 2, comprenda almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla modifica, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione. ***Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, e su proposta del presidente, il Comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve.***

Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano non è in linea con la raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, viene allegata al parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze.

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:
 - a) adotta una decisione destinata agli Stati membri e riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura; nonché
 - b) quando il parere stabilisce che servono interventi normativi, decide di modificare, sospendere, revocare o rifiutare di rinnovare le autorizzazioni rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

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

Qualora venga adottata una decisione ai sensi del primo comma, lettera b) del presente paragrafo, si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Tuttavia, in deroga all'articolo 10, paragrafo 1 del suddetto regolamento, si applica la procedura di cui all'articolo 87, paragrafo 2 del medesimo. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri in conformità dell'articolo 127 bis della presente

direttiva.

Sezione 4

Pubblicazione delle valutazioni

Articolo 107 quaterdecies

L'agenzia pubblica **le conclusioni finali della valutazione**, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 ter a 107 terdecies sul portale Web europeo  dei medicinali.

CAPO 4

Monitoraggio degli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione

Articolo 107 quindecies

1. Il presente capo si **riferisce** agli studi di sicurezza non interventistici e successivi all'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in seguito ad una prescrizione ai sensi degli articoli 21 bis o 22 bis, che contemplano la raccolta di dati da pazienti o professionisti del settore sanitario.

1bis. Il presente capo non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi di sicurezza non interventistici successivi all'autorizzazione.

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

2bis. I pagamenti corrisposti ai professionisti del settore sanitario per la partecipazione agli studi non interventistici successivi all'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

2ter. L'autorità nazionale competente 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.

2quater. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro 12 mesi dal termine della raccolta dei dati.

2quinquies. Durante lo svolgimento dello studio, il titolare dell'autorizzazione effettua

un monitoraggio dei dati generati e ne esamina le conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione.

Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale va comunicata alle autorità nazionali competenti qualora il prodotto sia autorizzato ai sensi dell'articolo 23.

Ciò 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 ter.

2sexies. Gli articoli da 107 sexdecies a 107 novodecies si applica esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1, che sono effettuati sulla base di una prescrizione a norma degli articoli 21 bis o 22 bis.

Articolo 107 sexdecies

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione deve presentare 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 prescrive lo studio ai sensi dell'articolo 22 bis. Per tali studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un progetto di protocollo all'autorità nazionale competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.**
2. Entro 60 giorni dalla trasmissione del progetto di protocollo l'autorità nazionale competente o il comitato **di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza** pubblicano:
 - a) una **lettera di avallo al progetto di protocollo.**
 - b) una lettera di obiezione, basata su motivi dettagliati, nei casi seguenti:
 - 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; oppure
 - c) **una lettera di notifica che lo studio costituisce un test clinico rientrante nel campo d'applicazione della direttiva 2001/20/CE.**
3. **Lo studio può iniziare solo con l'avallo per iscritto** dell'autorità nazionale competente o del comitato **di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.**

Se è stata pubblicata una **lettera di sostegno** di cui al paragrafo 2, lettera a), il

titolare dell'autorizzazione *trasmette il protocollo alle autorità competenti degli Stati membri in cui è previsto lo studio da svolgere e può quindi iniziare lo studio sulla base del protocollo avallato.*

Articolo 107 septdecies

1. Dopo l'avvio dello studio le eventuali modifiche di rilievo del protocollo vanno presentate, ***prima della loro applicazione***, all'autorità nazionale competente o al comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. ***L'autorità nazionale competente 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 il proprio avallo o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica agli Stati membri il luogo è effettuato lo studio.***

■

Articolo 107 octodecies

1. Dopo il completamento dello studio le relazioni finali sul medesimo vanno trasmesse all'autorità nazionale competente o al comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro 12 mesi ***dal termine della raccolta dei dati***, a meno che l'autorità nazionale competente o il comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.
2. Il titolare dell'autorizzazione deve esaminare se i risultati dello studio abbiano un impatto sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se necessario, deve presentare alle autorità nazionali competenti una richiesta di modifica dell'autorizzazione.
3. ***Unitamente alla relazione finale dello studio***, il titolare dell'autorizzazione presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'autorità nazionale competente o al comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

■

Articolo 107 novodecies

1. Basandosi sui risultati dello studio e dopo aver consultato il titolare dell'autorizzazione, il comitato **■** di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi sui quali si fondano. ***Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti con le relative motivazioni.***

2. Quando vengono pubblicate raccomandazioni sulla modifica, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione per un medicinale autorizzato dagli Stati membri in virtù della presente direttiva, **gli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento raggiungono una posizione** sulla questione tenendo conto della raccomandazione di cui al paragrafo 1 e inserendo un calendario per l'attuazione **della posizione concordata**.

Se **all'interno** del gruppo di coordinamento **gli Stati membri raggiungono un accordo sull'azione da adottare** per consenso, il presidente registra l'accordo e **lo trasmette al titolare dell'autorizzazione e agli Stati membri**. Gli Stati membri **adottano le misure necessarie per modificare, sospendere o revocare** l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione **in linea con** il calendario di attuazione stabilito **nell'accordo**.

In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo per i pazienti entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è pubblicato sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Qualora non si riesca **a raggiungere un accordo** per consenso, **la posizione** di maggioranza **degli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento** viene **trasmessa** alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri non sia in linea con la raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, viene allegata una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze.

CAPO 5

Attuazione, delega e orientamenti

Articolo 108

Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla direttiva (CE) n. 726/2004, la Commissione adotta misure di esecuzione riguardanti gli ambiti seguenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, 101, 104, 104 bis, 107, 107 bis, 107 nonies, 107 sexdecies e 107 octodecies.

- (1) **il contenuto e gestione del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza ad opera del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;**
- (2) **requisiti minimi del sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di**

farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio;

- (3) uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;
- (4) ***requisiti minimi*** per il monitoraggio dei dati nella base dati Eudravigilance al fine di stabilire se ci siano rischi nuovi o modificati;
- (5) formato ***e contenuto della trasmissione*** per via elettronica ***delle sospette*** reazioni avverse da parte degli Stati membri e dei titolari delle autorizzazioni;
- (6) formato ***e contenuto*** dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza ***e dei piani di gestione dei rischi***;
- (7) formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi sulla sicurezza successivi all'autorizzazione;



Tali misure tengono conto delle attività internazionali di armonizzazione svolte nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, vanno ***rivedute*** al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici. ***Esse sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.***

Articolo 108 bis

Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione europea, l'agenzia, in cooperazione con le autorità competenti e altre parti interessate elabora:

- (1) ***orientamenti sulle buone pratiche di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;***
- (2) ***orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia successivi all'autorizzazione.***

Articolo 108 bis bis

1. ***Con gli obiettivi di cui agli articoli 21 bis e 22 bis della presente direttiva, la Commissione può, mediante atti delegati a norma dell'articolo 121 bis e fatte salve le condizioni di cui agli articoli 121 ter e 121 quater, adottare le seguenti misure che completano le disposizioni di questi articoli.***

Le situazioni in cui possono essere necessari studi sull'efficacia successivi all'autorizzazione.

2. *Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione agisce in conformità delle disposizioni della presente direttiva.*

Articolo 108 ter

La Commissione pubblica una relazione sullo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte degli Stati membri entro il [inserire data precisa: tre anni dopo la data di trasposizione di cui all'articolo 3, paragrafo 1)] e, in seguito, ogni tre anni.

22. L'articolo 111 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è modificato come segue:

i) il primo comma è sostituito dal seguente:

"Con **la cooperazione** dell'agenzia, l'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispezioni ■ e, se necessario, ispezioni senza preavviso - nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione - che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. **Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni sulle ispezioni programmate e condotte con l'agenzia. Gli Stati membri e l'agenzia cooperano nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi.** ";

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

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

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

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

L'autorità competente che ha svolto l'ispezione comunica il contenuto dei rapporti **all'entità** oggetto dell'ispezione.

Prima di adottare il rapporto l'autorità competente fornisce **all'entità oggetto dell'ispezione** l'opportunità di presentare ■ osservazioni.";

c) il paragrafo 7 è sostituito dal seguente:

"7. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1, lettere a, b) e c) *o l'ispezione di un distributore di medicinali o di sostanze attive o di un fabbricante di eccipienti utilizzati come materiali di partenza* accerta l'inosservanza da parte *dell'entità oggetto dell'ispezione* dei principi e degli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione *o delle buone pratiche di distribuzione* previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella base dati comunitaria di cui al paragrafo 6."

(d) è aggiunto il seguente paragrafo 8:

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

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

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

23. L'articolo 116 è sostituito dal seguente:

"Articolo 116

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

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

24. L'articolo 117 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è modificato come segue:

i) la lettera a) è sostituita dalla seguente:

"a) il medicinale è nocivo; oppure";

(ii) la lettera c) è sostituita dalla seguente:

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

(b) è aggiunto il seguente paragrafo 3:

"3. L'autorità competente, *per un prodotto sospeso in conformità dei paragrafi 1 e 2, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio*, può *consentire* la fornitura del prodotto a **■** *pazienti già curati con il prodotto.*".

24bis. Sono inseriti gli articoli seguenti:

"Articolo 121 bis

- 1. Il potere di adottare gli atti delegati di cui all'articolo 108 bis bis sono conferiti alla Commissione per un periodo di cinque anni dopo [data da inserire]. La Commissione presenta una relazione sui poteri delegati al più tardi sei mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di poteri è automaticamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non la revochino in conformità dell'articolo 121 ter.*
- 2. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione lo notifica contemporaneamente al Parlamento europeo e al Consiglio.*
- 3. Il potere conferito alla Commissione di adottare atti delegati è soggetto alle condizioni stabilite dagli articoli 121 ter e 121 quater.*

Articolo 121 ter

- 1. La delega dei poteri di cui all'articolo 121 bis può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio.*
- 2. L'istituzione che ha avviato una procedura interna per decidere l'eventuale revoca della delega di poteri si adopera per informare l'altra istituzione e la Commissione entro un termine ragionevole prima di prendere una decisione definitiva, specificando i poteri delegati che potrebbero essere oggetto di revoca e le eventuali motivazioni della revoca.*
- 3. La decisione di revoca pone fine alla delega dei poteri specificati nella decisione medesima. Essa prende effetto immediatamente o a una data ulteriore da precisare. La decisione di revoca non incide sulla validità degli atti delegati già in vigore. Essa è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea.*

Articolo 121 quater

- 1. Il Parlamento europeo o il Consiglio possono muovere obiezioni ad un atto delegato entro due mesi dalla data di notifica.*

Su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio, detto termine è prorogato di due mesi.

2. *Se, allo scadere di tale termine, né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno mosso obiezioni all'atto delegato, esso è pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea ed entra in vigore alla data indicata nell'atto medesimo. L'atto delegato può essere pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea ed entrare in vigore prima della scadenza del suddetto periodo se il Parlamento europeo e il Consiglio hanno entrambi informato la Commissione che non intendono presentare obiezioni.*
 3. *Se il Parlamento europeo o il Consiglio muovono obiezioni a un atto delegato, quest'ultimo non entra in vigore. L'istituzione che si oppone motiva l'opposizione all'atto delegato."*
25. All'articolo 122, il *secondo* comma è *sostituito dal seguente*:
- "Su domanda motivata, gli Stati membri inviano i rapporti previsti dall'articolo 111, paragrafo 3, in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'agenzia."*
26. All'articolo 123, il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:
- "4. L'agenzia pubblica ogni anno un elenco dei medicinali **che sono stati respinti, sospesi o ritirati dal mercato.**"*
27. All'articolo 126 bis i paragrafi 2 e 3 sono sostituiti dai seguenti:
2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che i requisiti della presente direttiva, in particolare quelli previsti nei titoli V, VI, VIII, IX e XI, siano rispettati. ***Gli Stati membri possono decidere che l'articolo 63, paragrafi 1 e 2 del titolo V non si applichino ai medicinali autorizzati ai sensi del primo comma.***
 3. Prima di accordare tale autorizzazione, 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 ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il prodotto in questione;
 - b) *può chiedere all'autorità competente del suddetto Stato di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 21, paragrafo 4, 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 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. "*

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

“Articolo 127 bis

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

Articolo 2

Disposizioni transitorie

■

2. Per quanto riguarda la prescrizione per il titolare dell'autorizzazione di mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza per uno o più medicinali, di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera b) della direttiva 2001/83/CE nella versione modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri garantiscono che la prescrizione si applichi alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima della data di cui all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della presente direttiva o a partire dalla scadenza di un periodo triennale a decorrere dalla suddetta data, **a seconda della prima data utile**.
3. Gli Stati membri garantiscono che la procedura di cui agli articoli da 107 quindicesima a 107 novodecimesima della direttiva 2001/83/CE, nella versione modificata dalla presente direttiva, si applichi solo agli studi avviati dopo la data di cui all'articolo 3, paragrafo 1, secondo comma della presente direttiva.
4. **Per quanto riguarda i requisiti per la trasmissione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni sulle sospette reazioni avverse in formato elettronico alla banca dati Eudravigilance, di cui all'articolo 107, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla presente direttiva, gli Stati membri provvedono affinché tali requisiti si applichino sei mesi dopo che l'agenzia ha stabilito e annunciato le funzionalità della banca dati.**
5. **Finché l'agenzia non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti, entro i 15 giorni successivi al giorno in cui il titolare interessato è venuto a conoscenza dell'evento, a riferire tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione europea all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio è avvenuto l'incidente e tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nel territorio di un paese terzo all'agenzia e, se ne viene fatta richiesta, alle autorità competenti degli Stati membri in cui il medicinale è autorizzato.**

6. ***Finché l'agenzia non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, l'autorità competente di uno Stato membro può imporre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di riferirle tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nel territorio di tale Stato membro, entro i 90 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato è venuto a conoscenza dell'evento.***
7. ***Durante questo periodo, gli Stati membri provvedono affinché le segnalazioni di cui al paragrafo 5 degli eventi che si sono verificati nel loro territorio siano messe sollecitamente a disposizione della banca dati Eudravigilance, e in ogni caso entro i 15 giorni successivi alla notifica di sospette reazioni avverse gravi.***
8. ***Per quanto riguarda i requisiti per la trasmissione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza all'agenzia (articolo 107 ter, paragrafo 1), le autorità nazionali competenti provvedono affinché tali requisiti si applichino 12 mesi dopo che l'agenzia ha stabilito e annunciato le funzionalità della banca dati.***

Finché l'agenzia non sarà in grado di assicurare le funzionalità convenute per il deposito dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a trasmettere i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a tutti gli Stati membri in cui il prodotto è stato autorizzato.

Articolo 3

Recepimento

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano entro e non oltre [18 mesi dall'entrata in vigore], le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie a conformarsi alla presente direttiva. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni ■ .

Gli Stati membri applicano le norme suddette a decorrere dal [18 mesi dall'entrata in vigore].

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

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

Articolo 4

Entrata in vigore

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

Articolo 5

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il

Per il Parlamento europeo

Il presidente

Per il Consiglio

Il presidente

Or. en