

IT

IT

IT



COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE

Bruxelles, 10.12.2008
COM(2008) 664 definitivo

2008/0257 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali

{SEC(2008) 2670}

{SEC(2008) 2671}

RELAZIONE

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA

1.1. Motivazione e obiettivi della proposta

I prodotti medicinali contribuiscono in misura essenziale alla salute dei cittadini nell'UE. La scoperta, lo sviluppo e l'uso efficace dei medicinali migliorano la qualità della vita, riducono la durata delle degenze ospedaliere e salvano vite. I medicinali possono, tuttavia, anche avere effetti negativi, che nella Comunità rappresentano un onere notevole per la sanità pubblica. Si stima che il 5% del totale dei ricoveri ospedalieri sia dovuto agli effetti indesiderati dei farmaci, che il 5% dei pazienti ricoverati ne soffrano e che queste reazioni avverse siano al quinto posto tra le cause di decesso in ospedale.

Poiché in certi casi gli effetti indesiderati sono individuati solo dopo che il medicinale è stato autorizzato, il profilo di sicurezza completo del medicinale può essere stabilito dopo la sua immissione nel mercato. Sono quindi necessarie norme di farmacovigilanza a tutela della sanità pubblica volte a prevenire, individuare e valutare gli effetti indesiderati dei medicinali.

La normativa comunitaria in vigore ha contribuito grandemente al raggiungimento dell'obiettivo di un costante controllo della sicurezza dei medicinali di cui è autorizzata l'immissione in commercio nella Comunità. Tuttavia, dall'esperienza acquisita e da una valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza compiuta dalla Commissione è emerso chiaramente che nuove misure sono necessarie per migliorare il funzionamento della normativa comunitaria sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.

Le proposte hanno perciò lo scopo di rafforzare e razionalizzare il sistema comunitario di farmacovigilanza modificando due atti che disciplinano questa materia e più in generale di migliorare la tutela della sanità pubblica, assicurare il buon funzionamento del mercato interno e semplificare le regole e le procedure attuali. Gli obiettivi specifici sono:

- definire con precisione i ruoli e le responsabilità delle principali parti in causa e gli obblighi cui sono soggette;
- razionalizzare il processo di formazione delle decisioni dell'UE in materia di sicurezza dei medicinali affinché le misure adottate siano ugualmente e integralmente applicate per tutti i prodotti in tutta la Comunità, così da evitare inutili rischi per i pazienti;
- migliorare la trasparenza e la comunicazione per quanto riguarda la sicurezza dei medicinali, in modo da accrescere la consapevolezza e la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari e da favorire l'applicazione delle regole prudenziali essenziali;
- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche e dar modo a queste ultime di migliorare in permanenza i loro sistemi, riducendo gli oneri amministrativi;
- assicurare la rilevazione proattiva e proporzionata di dati di alta qualità sulla sicurezza dei medicinali mediante la raccolta di dati sulla gestione dei rischi e di dati strutturati in forma di studi sulla sicurezza dei medicinali successivi alla loro

autorizzazione, razionalizzando altresì le segnalazioni, relative a singoli casi e periodiche, di sospette reazioni avverse;

- coinvolgere nella farmacovigilanza le parti interessate, anche dando ai pazienti la possibilità di comunicare direttamente informazioni su casi di sospette reazioni avverse e integrando nel processo decisionale i pazienti e gli operatori sanitari;
- semplificare le attuali procedure comunitarie di farmacovigilanza con conseguenti incrementi di efficienza sia per l'industria farmaceutica, sia per gli organi preposti alla disciplina del settore.

1.2. Contesto generale

Col termine "farmacovigilanza" si designano la scienza e le attività che hanno per oggetto l'individuazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli effetti avversi dei medicinali.

La normativa comunitaria sui medicinali e sulla farmacovigilanza risale al 1965. Finora non vi è stato un esame sistematico di questa normativa, del suo funzionamento e dei suoi effetti sulla protezione della sanità pubblica. Nel 2004 i servizi della Commissione hanno quindi fatto eseguire uno studio indipendente sul funzionamento del sistema comunitario di farmacovigilanza. Tale studio e una successiva ampia consultazione pubblica hanno messo in luce varie carenze.

1.3. Disposizioni vigenti nel settore della proposta

Le norme comunitarie armonizzate in materia di farmacovigilanza dei medicinali per uso umano sono contenute nei seguenti atti:

- il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali¹, per quanto riguarda i medicinali autorizzati dalla Commissione secondo la procedura prevista da quel regolamento (detta "procedura centralizzata");
- la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano², per quanto riguarda le norme generali relative ai medicinali per uso umano e le norme specifiche relative ai medicinali autorizzati dagli Stati membri.

Se le norme contenute nei due atti sono sostanzialmente le stesse, alcune divergenze sussistono e certe disposizioni figurano in entrambi. È opportuno razionalizzare e semplificare riunendo tutte le norme di carattere generale nel codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (direttiva 2001/83/CE) e rinviando ad esse nel regolamento che istituisce la procedura centralizzata (regolamento (CE) n. 726/2004), con disposizioni specifiche per i prodotti autorizzati in base alla procedura centralizzata soltanto in casi che le giustificano.

¹ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

² GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

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

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

La proposta è inoltre coerente con l'iniziativa della Commissione sulla sicurezza dei pazienti³ e con le azioni della Commissione dirette a stimolare l'innovazione nel settore farmaceutico, mediante il 7° programma quadro in generale e l'iniziativa sui medicinali innovativi⁴ in particolare. La proposta è inoltre coerente con i progetti comunitari intesi a sviluppare e convalidare l'uso di strumenti informatici innovativi ai fini dell'individuazione di effetti avversi dei medicinali⁵.

2. CONSULTAZIONE DELLE PARTI INTERESSATE E VALUTAZIONE DELL'IMPATTO

2.1. Consultazione delle parti interessate

La proposta è stata oggetto di un'ampia consultazione di tutte le parti interessate, in particolare dei pazienti, degli operatori della sanità, delle autorità competenti degli Stati membri e delle associazioni del settore. Sono stati utilizzati vari mezzi di consultazione: due consultazioni pubbliche su Internet, seminari, questionari e incontri bilaterali.

Altre informazioni sulle consultazioni condotte dalla Commissione sono contenute nella valutazione dell'impatto allegata alla proposta. I risultati dettagliati delle due parti della consultazione e le singole risposte alla consultazione possono essere consultati in: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance/pharmacovigilance_key.htm

2.2. Valutazione dell'impatto

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

La conclusione cui giunge la valutazione dell'impatto è che un miglioramento della chiarezza, dell'efficienza e della qualità del sistema comunitario di farmacovigilanza, ottenuto modificando l'attuale quadro giuridico comunitario, permetterà di migliorare notevolmente la sanità pubblica e all'industria farmaceutica dell'UE di ridurre i propri costi complessivi.

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

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

⁵ Alcuni progetti comunitari si propongono di fornire elementi utili a migliorare la farmacovigilanza analizzando, mediante la tecnologia dell'informazione, le informazioni disponibili nelle cartelle cliniche elettroniche; tra questi, anche progetti finanziati nel quadro del 7° programma quadro di ricerca.

3. ELEMENTI GIURIDICI DELLA PROPOSTA

3.1. Sintesi dell'azione proposta

Gli elementi principali delle proposte possono essere riassunti come segue:

Chiarimento dei ruoli e delle responsabilità

Nella legislazione in vigore in alcuni casi le responsabilità in materia di farmacovigilanza si sovrappongono o non sono chiaramente definite.

I compiti e le responsabilità delle parti in causa nella legislazione (Stato membro, agenzia, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio) sono chiariti e codificati e sono definiti il concetto e la portata delle buone pratiche di vigilanza per tutte le parti che intervengono nella farmacovigilanza. I compiti essenziali dell'agenzia in materia di farmacovigilanza stabiliti nel regolamento (CE) n. 726/2004 sono nel complesso mantenuti, ma il ruolo di coordinamento dell'agenzia al centro del sistema comunitario di farmacovigilanza è rafforzato. Gli Stati membri devono mantenere un ruolo centrale nel funzionamento della farmacovigilanza nella Comunità, con meccanismi rafforzati di cooperazione e condivisione dei compiti. Sono precisate le responsabilità di farmacovigilanza dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare per quanto riguarda la portata dell'obbligo di verificare in permanenza la sicurezza dei prodotti affinché tutte le informazioni disponibili siano portate a conoscenza delle autorità.

È creato presso l'agenzia un **comitato scientifico responsabile della farmacovigilanza**, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Il comitato è destinato ad avere un ruolo fondamentale nelle valutazioni di farmacovigilanza nella Comunità, appoggiando l'attività sia del comitato per i medicinali per uso umano presso l'agenzia (responsabile dei pareri sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per uso umano nel quadro di procedure comunitarie), sia del gruppo di coordinamento degli Stati membri istituito dalla direttiva 2001/83/CE (che interviene nelle procedure nazionali di autorizzazione).

Il **mandato del gruppo di coordinamento** composto da rappresentanti degli Stati membri istituito dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE è rafforzato, in modo da favorire una più stretta cooperazione tra gli Stati membri nel settore della farmacovigilanza e accrescere la condivisione dei compiti.

La **procedura comunitaria per la valutazione delle questioni di sicurezza gravi riguardanti i prodotti oggetto di autorizzazione nazionale** è semplificata grazie all'introduzione di criteri di apertura chiari e vincolanti per gli Stati membri, di regole che garantiscono che tutti i prodotti interessati siano presi in considerazione, di una procedura di valutazione da parte del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e di regole per l'azione successiva per quanto riguarda i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio ai fini dell'adozione di misure armonizzate nella Comunità.

Trasparenza e comunicazione

Il rafforzamento della trasparenza e della comunicazione riguardo alla sicurezza dei medicinali dovrebbe permettere ai pazienti e agli operatori della sanità di essere meglio informati sulla sicurezza dei medicinali e sul sistema di regolamentazione e accrescerne così

la fiducia. Informazioni chiare e coordinate a livello europeo su questioni specifiche relative ai rischi per la sicurezza miglioreranno la sicurezza nell'uso dei medicinali.

Il **rafforzamento della base dati Eudravigilance**, che dovrebbe diventare il punto unico di raccolta delle informazioni di farmacovigilanza per i medicinali per uso umano autorizzati nella Comunità, permetterà a tutte le autorità competenti di ricevere le informazioni, accedervi e condividerle allo stesso tempo, assicurando un adeguato accesso ai dati in essa contenuti.

Coordinamento comunitario della comunicazione circa le questioni di sicurezza e creazione di un portale web europeo dedicato alla sicurezza dei medicinali. Le regole riguardanti la comunicazione sull'insorgere o sull'evolvere di problemi rilevanti di sicurezza sono stabilite nella legislazione. Per le questioni che concernono sostanze attive autorizzate in più di uno Stato membro, l'agenzia coordinerà le comunicazioni degli Stati membri. Inoltre, l'agenzia creerà e gestirà un portale web europeo dedicato alla sicurezza dei medicinali che fungerà da piattaforma principale per gli annunci relativi alla sicurezza dei medicinali emanati a livello europeo e conterrà *link* verso i portali web delle autorità competenti degli Stati membri.

Introduzione di una **nuova sezione 'informazioni essenziali' nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo** che accompagnano ogni prodotto medicinale immesso sul mercato della Comunità.

Obblighi di farmacovigilanza per i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio

La normativa in vigore prescrive che una 'descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza' sia presentata nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio e mantenuta aggiornata per ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio. Le proposte semplificano le attuali prescrizioni.

Caratteristiche essenziali del sistema di farmacovigilanza. Nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere indicate soltanto le caratteristiche essenziali del sistema di farmacovigilanza, ma in contropartita le società hanno l'obbligo di predisporre una documentazione dettagliata.

Pianificazione della gestione dei rischi e studi non interventistici sulla sicurezza

La razionalizzazione della pianificazione della gestione dei rischi deve assicurare che la valutazione della sicurezza dei prodotti sia orientata al futuro (cioè basata sulla pianificazione della gestione dei rischi) e che studi sulla sicurezza di alta qualità, di carattere non promozionale, siano effettuati qualora preoccupazioni di sicurezza li giustificino.

Nelle disposizioni attualmente in vigore, quanti chiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio possono predisporre un **sistema di gestione dei rischi per determinati medicinali** se lo ritengono opportuno, e non esiste una base giuridica esplicita che consenta alle autorità competenti di esigerlo. Le proposte prevedono un sistema di gestione dei rischi per ogni nuovo medicinale da autorizzare nella Comunità (o per i prodotti esistenti in caso di rischi per la sicurezza), proporzionato ai rischi accertati e potenziali e alla necessità di informazioni supplementari sul medicinale.

Principi direttivi armonizzati e procedura di controllo degli studi sulla sicurezza post-autorizzazione non interventistici (ossia studi sulla sicurezza di prodotti autorizzati che non

consistono in prove cliniche), in particolare per garantire che tali studi non siano di carattere promozionale e che dai loro risultati siano tratte le necessarie conseguenze.

Segnalazione di casi di reazioni avverse

Le regole in vigore in fatto di segnalazione si applicano allo stesso modo a tutti i medicinali, quali che siano i rischi noti, sono stabilite da diverse autorità quando un prodotto è autorizzato in più di uno Stato membro, e comportano una ripetizione delle valutazioni perché non vi è alcuna disposizione che preveda di raggruppare le valutazioni per prodotto o per sostanza. Inoltre, la nozione di reazione avversa è connessa a quella di effetto secondario in condizioni normali d'uso dei medicinali, e altri effetti secondari (derivanti per esempio da errori di medicazione o da dosi eccessive) non sono necessariamente segnalati. Le proposte intendono rendere la segnalazione proporzionata ai rischi, permettere ai pazienti di segnalare gli effetti secondari constatati e garantire che le dosi eccessive e gli errori di medicazione siano segnalati.

Semplificazione della segnalazione delle reazioni avverse. Si propone di semplificare notevolmente la procedura di segnalazione facendo sì che tutte le informazioni al riguardo siano comunicate dai titolari di autorizzazione e dagli Stati membri direttamente alla base dati Eudravigilance. Grazie a questa nuova procedura non saranno più necessarie regole di segnalazione diverse per i medicinali autorizzati in base alla procedura centralizzata e i medicinali autorizzati negli Stati membri.

Esame della letteratura scientifica da parte dell'agenzia: L'agenzia assumerà un nuovo compito consistente nell'esame della letteratura scientifica e nella registrazione nella base dati Eudravigilance dei casi di effetti indesiderati segnalati.

Gli errori terapeutici che danno luogo a reazioni avverse dovranno essere notificati alle autorità responsabili per i medicinali. La definizione di reazione avversa (effetto collaterale negativo) è precisata in modo da chiarire che le società devono segnalare alle autorità competenti gli errori terapeutici che danno luogo a reazioni avverse e garantire lo scambio di informazioni tra le autorità competenti degli Stati membri (anche tra le autorità responsabili per i medicinali e quelle preposte alla sicurezza dei pazienti).

Chiarire la base giuridica della segnalazione da parte dei pazienti di sospetti reazioni avverse a medicinali.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e altre valutazioni relative alla sicurezza

Attualmente, i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono costituiti da elenchi di reazioni avverse e, come le segnalazioni, riguardano tutti i medicinali. Poiché non vi è alcuna disposizione che preveda il raggruppamento dei rapporti e delle valutazioni per prodotti o per sostanza, si ha un'inutile ripetizione di rapporti e valutazioni. La normativa attuale non contiene disposizioni precise circa l'aggiornamento delle informazioni sui prodotti a seguito di queste valutazioni. Le proposte semplificano la presentazione periodica dei rapporti di aggiornamento sulla sicurezza da parte dell'industria e li rendono proporzionati alla conoscenza circa la sicurezza o il rischio del prodotto, introducono meccanismi di condivisione dei compiti per le valutazioni, con un ruolo preminente riservato in tutti i casi al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, e un più rapido aggiornamento delle informazioni sui prodotti mediante l'instaurazione di chiare procedure.

Poiché le informazioni sulle reazioni avverse sono comunicate direttamente alla base dati Eudravigilance, **l'oggetto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza** è modificato e diventa un'analisi del rapporto rischio/beneficio di un medicinale anziché una presentazione dettagliata dei singoli casi segnalati. Inoltre, **le prescrizioni riguardanti i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono rese proporzionali ai rischi** che i medicinali comportano e non sono più necessari rapporti sistematici per i prodotti considerati a basso rischio o nel caso in cui tali rapporti sarebbero una ripetizione (ma resta possibile richiederli in casi specifici).

È espressamente previsto l'obbligo di dare un **seguito alle valutazioni dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**, in modo da stabilire uno stretto collegamento tra le valutazioni di farmacovigilanza e l'esame e l'aggiornamento delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate nella Comunità.

Le proposte creano **un quadro per un uso comune di risorse tra le autorità competenti per la valutazione e il seguito dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**, con un ruolo di primo piano attribuito al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'agenzia. È prevista una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per i medicinali autorizzati in più di uno Stato membro, anche per tutti i prodotti contenenti la stessa sostanza attiva. Per rendere più efficiente il sistema, una valutazione unica sarà inoltre effettuata per le questioni di farmacovigilanza che riguardano prodotti autorizzati dagli Stati membri e prodotti autorizzati dalla Commissione.

3.2. Base giuridica

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

Se una regolamentazione dei medicinali deve essere fondamentalmente volta a salvaguardare la sanità pubblica, dacché è entrato in vigore il trattato di Amsterdam la base giuridica della normativa comunitaria relativa ai medicinali per uso umano, ivi compresi la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004⁶, è l'articolo 95, in quanto le differenze tra le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative nazionali riguardanti i medicinali possono ostacolare il commercio intracomunitario e quindi influire direttamente sul funzionamento del mercato interno. Un'azione volta a promuovere lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali è quindi giustificata a livello europeo, perché ha lo scopo di impedire o eliminare questi ostacoli.

3.3. Principio di sussidiarietà

La regolamentazione comunitaria in materia di farmacovigilanza permette la massima tutela della sanità pubblica, secondo le stesse norme, in tutta la Comunità. Un'azione divergente degli Stati membri non consentirebbe la piena condivisione delle informazioni sulla sicurezza e

⁶ Il regolamento (CE) n. 726/2004 è inoltre basato sull'articolo 152, paragrafo 4, lettera b), per quanto riguarda la regolamentazione dei prodotti medicinali veterinari, che non rientra nell'ambito di queste proposte.

accrescerebbe l'onere amministrativo per le autorità competenti e l'industria. Una mancanza di coordinamento priverebbe gli Stati membri della possibilità di avvalersi delle migliori conoscenze in campo scientifico e medico per valutare la sicurezza dei medicinali e per ridurre al minimo i rischi.

L'analisi d'impatto ha mostrato che le iniziative in atto per migliorare il sistema comunitario di farmacovigilanza applicando con maggiore efficacia l'attuale quadro giuridico, se effettivamente migliorano il sistema, non sono sufficienti per compiere i progressi sostanziali necessari per ridurre l'onere rilevante che rappresentano per la sanità pubblica gli effetti indesiderati dei medicinali.

3.4. Principio di proporzionalità

La proposta è stata elaborata in stretto dialogo con le parti interessate, in particolare con quelle cui la normativa impone obblighi diretti, e ha lo scopo di migliorare la tutela della sanità pubblica senza imporre oneri inutili. La proposta si basa su strutture (comprese l'agenzia europea per i medicinali e le autorità competenti degli Stati membri), procedure (comprese quelle di segnalazione e di deferimento), risorse (compresa l'attuale base di dati comunitaria per la farmacovigilanza) e prassi (compresa la condivisione dei compiti tra gli Stati membri) esistenti. La proposta mira a massimizzare l'efficienza dei processi e la qualità dei dati raccolti e delle decisioni, con massimo giovamento per la sanità pubblica. Aumentando l'efficienza del sistema comunitario di farmacovigilanza, la proposta libererà risorse attualmente impegnate per l'adempimento di obblighi amministrativi complessi e ripetitivi, che potranno essere utilizzate per attività dirette a promuovere e tutelare la sanità pubblica, tra cui una migliore comunicazione sui benefici e sui rischi dei medicinali.

La proposta non va oltre ciò che è necessario per raggiungere l'obiettivo perseguito, ossia il rafforzamento e la razionalizzazione del sistema comunitario di farmacovigilanza. Secondo quanto risulta dalla valutazione dell'impatto, ne deriveranno una riduzione dei costi per l'industria e un aumento per gli organi di regolamentazione (autorità competenti nazionali e agenzia), che sarà compensato dalle tasse versate dalle imprese. L'aumento dei costi è modesto rispetto ai risparmi di cui la società dovrebbe beneficiare, derivanti tra l'altro dalla riduzione del numero dei ricoveri e della durata delle degenze ospedaliere conseguenti ad effetti indesiderati dei medicinali.

3.5. Scelta degli strumenti

La proposta mira a modificare le disposizioni vigenti in materia di farmacovigilanza per i medicinali per uso umano contenute nel regolamento (CE) n. 726/2004 e nella direttiva 2001/83/EC; un regolamento e una direttiva modificativi sono quindi considerati gli strumenti più adatti.

4. INCIDENZA SUL BILANCIO

Nessuna.

5. ALTRE INFORMAZIONI

5.1. Semplificazione

Questa iniziativa figura nella programmazione dell'agenda della Commissione col riferimento 2008/ENTR/003. Fa parte del programma legislativo e di lavoro della Commissione per il 2008, allegato 1 (iniziative strategiche e prioritarie)⁷.

Le proposte contengono gli elementi essenziali per una semplificazione del sistema comunitario di farmacovigilanza: una più stretta collaborazione tra le autorità, che permetterà di sfruttare al massimo le competenze disponibili; la condivisione dei compiti e un ruolo rafforzato per il gruppo di coordinamento degli Stati membri per rendere più efficiente l'uso di risorse scarse ed evitare inutili ripetizioni; la semplificazione del sistema di segnalazione delle reazioni avverse e dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza; il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5.2. Spazio economico europeo

L'atto proposto ha rilevanza per lo Spazio economico europeo.

⁷

http://ec.europa.eu/atwork/programmes/docs/clwp2008_en.pdf (cfr. pag. 20).

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione⁸,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo⁹,

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

considerando quanto segue:

- (1) Il 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 medicinali¹¹ introduce una procedura comunitaria di autorizzazione all'immissione in commercio (detta 'procedura centralizzata') per talune categorie di medicinali, definisce regole per la farmacovigilanza di tali prodotti e istituisce l'agenzia europea per i medicinali (qui di seguito 'l'agenzia').
- (2) Le regole di farmacovigilanza sono necessarie per la tutela della sanità pubblica in quanto permettono di individuare, valutare e prevenire gli effetti indesiderati dei medicinali immessi sul mercato della Comunità, dato che il profilo di sicurezza dei medicinali può essere completamente conosciuto soltanto dopo la loro immissione sul mercato.
- (3) Dall'esperienza acquisita e da una valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza effettuata dalla Commissione è risultato chiaro che sono necessarie misure per migliorare il funzionamento della normativa comunitaria in materia di farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.

⁸ GU C [...] del [...], pag. [...].

⁹ GU C [...] del [...], pag. [...].

¹⁰ GU C [...] del [...], pag. [...].

¹¹ GU L 136, 30.4.2004, pag. 1.

- (4) I compiti principali dell'agenzia in materia di farmacovigilanza stabiliti nel regolamento (CE) n. 726/2004 devono essere mantenuti e ampliati, in particolare per quanto riguarda la gestione della rete comunitaria di basi di dati e di elaborazione dati in materia di farmacovigilanza (qui di seguito 'base di dati Eudravigilance') e il coordinamento delle comunicazioni degli Stati membri relative alla sicurezza.
- (5) Per permettere a tutte le autorità competenti di ricevere allo stesso tempo le informazioni di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano autorizzati nella Comunità, di accedervi e di condividerle, la base dati Eudravigilance deve essere mantenuta e rafforzata come punto unico di raccolta di tali informazioni. Gli Stati membri non devono quindi imporre ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio ulteriori obblighi di notifica. La base dati deve essere pienamente accessibile agli Stati membri, all'agenzia e alla Commissione e nella misura opportuna ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e al pubblico.
- (6) Per accrescere la trasparenza per quanto riguarda le questioni di farmacovigilanza, è opportuno che l'agenzia crei e gestisca un portale web europeo dedicato alla sicurezza dei medicinali.
- (7) Per assicurare la disponibilità delle competenze e delle risorse necessarie per le valutazioni di farmacovigilanza a livello comunitario, è opportuno istituire in seno all'agenzia un nuovo comitato scientifico, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, composto da esperti scientifici indipendenti competenti in materia di sicurezza dei medicinali, anche per quanto riguarda l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione dei rischi e la concezione di studi post-autorizzazione sulla sicurezza e di audit di farmacovigilanza.
- (8) Le disposizioni del regolamento (CE) n. 726/2004 relative ai comitati scientifici dell'agenzia devono applicarsi al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.
- (9) Affinché alle questioni riguardanti la sicurezza dei medicinali per uso umano siano date nella Comunità risposte armonizzate, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza deve assistere il comitato per i medicinali per uso umano e il gruppo di coordinamento istituiti dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano¹² su ogni questione attinente alla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Tuttavia, per garantire la coerenza e la continuità delle valutazioni, la responsabilità finale della valutazione dei benefici e dei rischi dei medicinali per uso umano autorizzati a norma del presente regolamento deve continuare a spettare al comitato per i medicinali per uso umano dell'agenzia e alle autorità competenti per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio.
- (10) Conformemente alla direttiva 2001/83/CE, l'agenzia fornisce il segretariato al gruppo di coordinamento. In considerazione dell'estensione del mandato del gruppo di coordinamento in materia di farmacovigilanza, il supporto tecnico e amministrativo prestato dal segretariato dell'agenzia al gruppo di coordinamento deve essere rafforzato. Devono essere prese disposizioni affinché l'agenzia assicuri un adeguato coordinamento tra il gruppo di coordinamento e i comitati scientifici dell'agenzia.

¹² GU L 311, 28.11.2001, pag. 67.

- (11) Ai fini della tutela della sanità pubblica, occorre garantire un adeguato finanziamento delle attività dell'agenzia in materia di farmacovigilanza. Devono essere adottate disposizioni che consentano di finanziare adeguatamente tali attività attraverso la riscossione di tasse presso i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio. La gestione dei fondi così raccolti deve essere posta sotto il controllo permanente del consiglio d'amministrazione per garantire l'indipendenza dell'agenzia.
- (12) Per assicurare il livello di competenza tecnica più elevato e il funzionamento del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, i relatori che effettuano valutazioni per procedure comunitarie di farmacovigilanza, rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, protocolli di studio sulla sicurezza post-autorizzazione e sistemi di gestione dei rischi devono essere remunerati dall'agenzia.
- (13) Occorre disporre che l'agenzia riscuota diritti per quanto riguarda le attività del gruppo di coordinamento nell'ambito del sistema comunitario di farmacovigilanza, come previsto dalla direttiva 2001/83/CE, e che i relatori nell'ambito del gruppo di coordinamento siano remunerati dall'agenzia.
- (14) Affinché possa essere raccolto ogni altro dato necessario sulla sicurezza dei medicinali autorizzati conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione deve avere la facoltà di imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione sul mercato, al momento del rilascio dell'autorizzazione o successivamente, di effettuare studi sulla sicurezza post-autorizzazione, e tale obbligo deve fare parte delle condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (15) Se un'autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata all'obbligo di effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione o a condizioni o restrizioni riguardanti l'uso sicuro ed efficace del medicinale, il medicinale deve essere sottoposto ad un'accurata vigilanza sul mercato. Ai pazienti e agli operatori della sanità deve essere chiesto di segnalare ogni sospetta reazione avversa a tali medicinali e l'agenzia deve tenere aggiornato un elenco, disponibile al pubblico, di tali medicinali.
- (16) L'esperienza ha dimostrato la necessità di chiarire le responsabilità che spettano ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per la farmacovigilanza dei medicinali autorizzati. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio deve avere la responsabilità di verificare in modo permanente la sicurezza dei suoi prodotti, di informare le autorità di qualsiasi modifica che potrebbe influire sull'autorizzazione all'immissione in commercio e di provvedere all'aggiornamento delle informazioni relative al medicinale. Poiché i medicinali potrebbero essere utilizzati in modo non conforme alle condizioni della loro autorizzazione all'immissione in commercio, le responsabilità del titolare dell'autorizzazione devono comprendere anche la comunicazione di ogni informazione disponibile, compresi i risultati delle sperimentazioni cliniche o di altri studi, nonché la notifica degli usi del medicinale non conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre, è opportuno che tutte le informazioni raccolte pertinenti la sicurezza del medicinale siano prese in considerazione al momento del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio.
- (17) La letteratura scientifica e medica costituisce un'importante fonte di informazioni sui casi di sospette reazioni avverse. Attualmente, per quanto riguarda le sostanze attive contenute in più medicinali, i casi che la letteratura riporta sono ripetitivi. Per

aumentare l'efficacia delle segnalazioni, è necessario disporre che l'agenzia controlli un elenco definito di pubblicazioni per un numero definito di sostanze attive utilizzate in medicinali per i quali esistono più autorizzazioni all'immissione in commercio.

- (18) Poiché tutte le informazioni relative ad effetti indesiderati di medicinali autorizzati dagli Stati membri sono direttamente trasmesse alla base dati Eudravigilance, non è necessario prevedere norme di segnalazione diverse per i medicinali per uso umano autorizzati in base al regolamento (CE) n. 726/2004. Le norme relative alla registrazione e alla segnalazione di effetti indesiderati contenute nella direttiva 2001/83/CE devono quindi applicarsi ai medicinali per uso umano autorizzati in base al regolamento (CE) n. 726/2004.
- (19) È necessario accrescere l'uso in comune di risorse tra le autorità competenti per la valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Le procedure della direttiva 2001/83/CE devono quindi applicarsi alla valutazione unica di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti medicinali diversi contenenti le stesse sostanze attive o una loro combinazione, comprese le valutazioni congiunte di prodotti autorizzati a livello nazionale secondo la procedura centralizzata.
- (20) È opportuno rafforzare la vigilanza sui medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata disponendo che l'autorità preposta alla farmacovigilanza sia l'autorità competente dello Stato membro nel quale si trova il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (21) Le disposizioni relative alla sorveglianza dei medicinali per uso umano contenute nel regolamento (CE) n. 726/2004 costituiscono disposizioni 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 che abroga il regolamento (CEE) n. 339/93 del Consiglio¹³.
- (22) Il regolamento (CE) n. 726/2004 deve pertanto essere modificato di conseguenza,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1
Modifiche del regolamento (CE) n. 726/2004

Il regolamento (CE) n. 726/2004 è così modificato:

- 1) Nell'articolo 5, paragrafo 2, è aggiunta la frase seguente:

"Ai fini dell'adempimento dei suoi compiti di farmacovigilanza, esso è assistito dal comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis)."

- 2) L'articolo 9, paragrafo 4, è così modificato:

¹³ GU L 218 del 13.8.2008, pag. 30.

a) è inserito il seguente punto a bis):

"a bis) una raccomandazione relativa alla frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza;"

b) sono inseriti le seguenti lettere c bis) e c ter):

"c bis) informazioni dettagliate su ogni misura relativa all'uso sicuro del medicinale contenuta nel sistema di gestione dei rischi da imporre come condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

c ter) se opportuno, la richiesta scritta di effettuare studi sulla sicurezza post-autorizzazione o di conformarsi a prescrizioni relative alla registrazione o alla segnalazione delle reazioni avverse più rigorose di quelle figuranti nel capitolo 3;"

c) la lettera f) è sostituita dalla seguente:

"f) la relazione di valutazione riguardante i risultati dei test farmaceutici e preclinici, le sperimentazioni cliniche e il sistema di gestione dei rischi e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato."

3) L'articolo 10 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

"1. Entro 15 giorni dalla ricezione del parere di cui all'articolo 5, paragrafo 2, la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda.

Se il progetto di decisione prevede il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esso include i documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere da a) a d), o vi fa riferimento.

Se il progetto di decisione prevede il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio alle condizioni di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis) o c ter), esso precisa, se necessario, i termini entro cui tali condizioni devono essere soddisfatte.

Se il progetto di decisione non è conforme al parere dell'agenzia, la Commissione allega una spiegazione dettagliata delle ragioni delle differenze.

Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente."

b) il paragrafo 6 è sostituito dal seguente:

"6. L'agenzia provvede alla diffusione dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere da a) a d), e a comunicare i termini fissati conformemente al paragrafo 1, terzo comma, del presente articolo."

4) È inserito il seguente articolo 10 bis:

"Articolo 10 bis

1. Dopo avere rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, l'agenzia può chiedere al titolare della stessa di effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione se esistono timori quanto ai rischi posti dal medicinale autorizzato. La richiesta è formulata per iscritto, è motivata in modo dettagliato e precisa gli obiettivi e il calendario di esecuzione e di presentazione dello studio.

2. L'agenzia dà al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento di detta richiesta scritta la possibilità di fornire spiegazioni in merito alla medesima entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle spiegazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione ritira o conferma la richiesta. Se la Commissione conferma la richiesta, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per subordinarla all'adempimento dell'obbligo così imposto e il sistema di gestione dei rischi è aggiornato di conseguenza."

5) L'articolo 14 è così modificato:

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

"A tal fine il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'agenzia, almeno nove mesi prima della scadenza della validità di cui al paragrafo 1, una versione consolidata del fascicolo sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nei rapporti sulle reazioni avverse e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati in conformità di quanto disposto nel capitolo 3, e di tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio."

b) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

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

c) il paragrafo 8 è sostituito dal seguente:

"8. 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 competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'uso del medicinale e le misure da adottare. Tale autorizzazione può essere rilasciata soltanto se il richiedente può dimostrare che non è in grado di fornire informazioni complete sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, per ragioni obiettive e verificabili, e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I della direttiva 2001/83/CE. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni."

6) È inserito il seguente articolo 14 bis:

"Articolo 14 bis

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include nel proprio sistema di gestione dei rischi ogni condizione od obbligo di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis) e c ter), o agli articoli 10 bis e 14, paragrafi 7 e 8.

2. L'agenzia include i medicinali interessati dal paragrafo 1 nell'elenco di cui all'articolo 23. Essa cancella un medicinale dall'elenco quando la Commissione stabilisce, sulla base di un parere dell'agenzia, che le condizioni sono state soddisfatte e che l'esame dei dati risultanti dall'applicazione delle condizioni o degli obblighi permette di concludere che il rapporto beneficio/rischio rimane positivo.

7) L'articolo 16 è sostituito dal seguente:

"Articolo 16

1. Dopo aver ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma del presente regolamento, il titolare della medesima 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), della direttiva 2001/83/CE e introduce tutte le variazioni necessarie affinché il medicinale possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati. Per tali variazioni il titolare chiede un'autorizzazione a norma del presente regolamento.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa immediatamente l'agenzia, la Commissione e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11, o all'articolo 32, paragrafo 5, e all'allegato I della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 9, paragrafo 4, del presente regolamento.

In particolare, egli comunica immediatamente all'agenzia e alla Commissione 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. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi delle sperimentazioni cliniche o di altri studi per tutte le indicazioni e popolazioni, comprese o no nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché dati relativi a usi del medicinale non conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a mantenere le informazioni sul medicinale aggiornate in base alle conoscenze scientifiche più recenti, nonché alle conclusioni di valutazioni e alle raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 26.

4. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'agenzia può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

L'agenzia può in qualsiasi momento chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere una copia del suo fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza. Il titolare trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta."

8) L'articolo 18 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

"1. Per i medicinali per uso umano prodotti nella Comunità, le autorità di sorveglianza per la fabbricazione sono le autorità competenti dello Stato membro o degli Stati membri che hanno rilasciato l'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 40, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE per il medicinale interessato."

b) Nel paragrafo 2, il primo comma è sostituito dal seguente:

"Per i medicinali importati da paesi terzi, le autorità di sorveglianza per le importazioni sono le autorità competenti dello Stato membro o degli Stati membri che hanno rilasciato all'importatore l'autorizzazione di cui all'articolo 40, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE, salvo qualora siano stati conclusi tra la Comunità e il paese d'esportazione accordi atti a garantire che tali controlli siano effettuati nel paese d'esportazione e che il fabbricante applichi norme di buone pratiche di fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità."

c) è aggiunto il seguente paragrafo 3:

"3. L'autorità di sorveglianza per la farmacovigilanza è l'autorità competente dello Stato membro in cui si trova il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza."

9) L'articolo 19 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

"1. Le autorità di sorveglianza per la fabbricazione e per le importazioni hanno il compito di verificare per conto della Comunità, con il coordinamento dell'agenzia, che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano o il fabbricante o l'importatore stabilito nella Comunità soddisfino i requisiti di cui ai titoli IV e XI della direttiva 2001/83/CE.

Le autorità di sorveglianza per la farmacovigilanza hanno il compito di verificare per conto della Comunità, con il coordinamento dell'agenzia, che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano soddisfi i requisiti in materia di farmacovigilanza di cui ai titoli IX e XI della direttiva 2001/83/CE."

b) nel paragrafo 3, il secondo comma è sostituito dal seguente:

"L'ispezione è effettuata da ispettori degli Stati membri adeguatamente qualificati, eventualmente accompagnati da un relatore o da un esperto designati da tale comitato. La

relazione degli ispettori è messa a disposizione per via elettronica della Commissione, degli Stati membri e dell'agenzia."

10) L'articolo 20 è così modificato:

a) il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

"3. La Commissione, su parere dell'agenzia, può adottare le misure provvisorie necessarie, che sono d'applicazione immediata.

La decisione definitiva in relazione al medicinale interessato è adottata entro sei mesi secondo la procedura di cui all'articolo 87, paragrafo 2.

La Commissione può anche adottare una decisione indirizzata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 bis della direttiva 2001/83/CE."

b) è aggiunto il seguente paragrafo 8:

"8. In deroga ai paragrafi da 1 a 7 del presente articolo, quando una procedura prevista dagli articoli 31, 36 o da 107 decies a 107 terdecies della direttiva 2001/83/CE riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali autorizzati conformemente al presente regolamento e che appartengono a tale serie o classe sono inclusi soltanto nella procedura prevista dagli articoli 31, 36 o da 107 decies a 107 terdecies di detta direttiva".

11) Il capo 3 del titolo II è sostituito dal seguente:

"Capo 3 Farmacovigilanza

Articolo 21

1. Gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 104 della direttiva 2001/83/CE si applicano ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali per uso umano autorizzati ai sensi del presente regolamento.

I titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata prima del [inserire la data indicata all'articolo 3, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. .../...] applicano tuttavia il sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), di detta direttiva soltanto se sono soddisfatte le condizioni di cui ai paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo.

2. L'agenzia può chiedere al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di applicare il sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), della direttiva 2001/83/CE, se esistono timori circa i rischi che incidono sul rapporto rischio-beneficio di un medicinale autorizzato. A tal fine, l'agenzia chiede inoltre al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una

descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che intende introdurre per il medicinale in questione.

La richiesta è formulata per iscritto e motivata in modo dettagliato e specifica il termine fissato per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi.

3. L'agenzia dà al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento di detta richiesta scritta la possibilità di fornire spiegazioni in merito alla medesima entro il termine da essa stabilito.
4. Sulla base delle spiegazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione ritira o conferma la richiesta. Se la Commissione conferma la richiesta, l'autorizzazione all'immissione in commercio è opportunamente modificata in modo da porre come condizione della medesima l'adozione delle misure di gestione dei rischi di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettera c bis).

Articolo 22

Gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 106 bis, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e quelli degli Stati membri, dell'agenzia e della Commissione di cui ai paragrafi 2, 3 e 4 di detto articolo si applicano agli avvertimenti sulla sicurezza relativi ai medicinali per uso umano autorizzati ai sensi del presente regolamento.

Articolo 23

L'agenzia redige e pubblica un elenco dei medicinali per uso umano mantenuti sotto stretta osservazione.

Detto elenco contiene il nome e le sostanze attive dei medicinali autorizzati ai sensi del presente regolamento e sottoposti alle condizioni di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis) e c ter) o agli articoli 10 bis e 14, paragrafi 7 e 8, e dei medicinali autorizzati ai sensi della direttiva 2001/83/CE di cui agli articoli 21 bis, 22 e 22 bis della medesima, e un collegamento elettronico alle informazioni sul prodotto.

L'agenzia tiene detto elenco aggiornato.

Articolo 24

1. L'agenzia istituisce e gestisce, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, una rete di basi di dati e di elaborazione dati (qui di seguito "base di dati Eudravigilance") al fine di raccogliere informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati nella Comunità e permettere alle autorità competenti di accedervi contemporaneamente e di condividerle.

La base di dati Eudravigilance contiene informazioni sulle reazioni avverse nell'uomo in caso di uso dei medicinali conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di ogni altro uso, compresi i casi di dose eccessiva, uso erraneo, abuso ed errore terapeutico, e su quelle osservate nell'ambito di studi sui medicinali o in seguito a un'esposizione professionale.

2. La base di dati Eudravigilance è pienamente accessibile alle autorità competenti degli Stati membri, all'agenzia e alla Commissione. È inoltre accessibile ai titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio nella misura necessaria per permettere loro di adempiere i propri obblighi in materia di farmacovigilanza.

La base di dati Eudravigilance è pienamente accessibile alle autorità competenti degli Stati membri, all'agenzia e alla Commissione. È inoltre accessibile ai titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio nella misura necessaria per permettere loro di adempiere i propri obblighi in materia di farmacovigilanza.

Articolo 25

L'agenzia predispone, in collaborazione con gli Stati membri, modelli di schede strutturate per la segnalazione tramite Internet di sospette reazioni avverse da parte degli operatori sanitari e dei pazienti.

Articolo 26

L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, crea e gestisce un portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali per la diffusione di informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati nella Comunità. Tramite questo portale, l'agenzia rende pubbliche almeno le seguenti informazioni:

- 1) i nomi dei membri dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettere a) e a bis), del presente regolamento e dei membri del gruppo di coordinamento di cui all'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE (qui di seguito "il gruppo di coordinamento"), le loro qualifiche professionali e le dichiarazioni a norma dell'articolo 63, paragrafo 2 del presente regolamento;
- 2) un resoconto di ogni riunione dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettere a) e a bis), del presente regolamento e del gruppo di coordinamento per quanto riguarda le attività di farmacovigilanza;
- 3) i sistemi di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati ai sensi del presente regolamento;
- 4) l'elenco dei medicinali sotto stretta osservazione di cui all'articolo 23 del presente regolamento;
- 5) un elenco dei luoghi in cui nella Comunità sono conservati i fascicoli permanenti del sistema di farmacovigilanza e le coordinate delle persone a cui rivolgersi per informazioni, per tutti i medicinali autorizzati nella Comunità;

- 6) informazioni su come segnalare le sospette reazioni avverse a medicinali e modelli di scheda per la segnalazione via Internet da parte dei pazienti e degli operatori sanitari;
- 7) le date di riferimento per la Comunità e la frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, stabilite ai sensi dell'articolo 107 quater della direttiva 2001/83/CE;
- 8) protocolli e riassunti accessibili al pubblico dei risultati degli studi sulla sicurezza post-autorizzazione effettuati in più Stati membri e di cui agli articoli 107 sexdecies e 107 octodecies della direttiva 2001/83/CE;
- 9) l'avvio della procedura ai sensi degli articoli da 107 decies a 107 terdecies della direttiva 2001/83/CE, le sostanze o i prodotti in questione e la questione in esame, le udienze pubbliche svolte secondo questa procedura e informazioni su come comunicare informazioni e partecipare ad udienze pubbliche;
- (10) conclusioni delle valutazioni, raccomandazioni, pareri e decisioni adottati dai comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettere a) e a bis), del presente regolamento e dal gruppo di coordinamento, dalle autorità competenti nazionali e dalla Commissione nell'ambito delle procedure di cui agli articoli 28, 28 bis e 28 ter del presente regolamento e al titolo IX, capitolo 3, sezioni 2 e 3, della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 27

1. L'agenzia procede a uno spoglio sistematico di una selezione della letteratura medica per individuare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali per uso umano contenenti determinate sostanze attive. Essa pubblica l'elenco delle sostanze sotto osservazione e delle pubblicazioni oggetto dello spoglio sistematico.

2. L'agenzia immette nella base dati Eudravigilance le informazioni pertinenti desunte dalla letteratura selezionata.

3. L'agenzia elabora, in consultazione con la Commissione, gli Stati membri e le parti interessate, una guida dettagliata concernente le modalità dello spoglio sistematico della letteratura medica e dell'immissione delle informazioni pertinenti nella base dati Eudravigilance.

Articolo 28

1. Gli obblighi dei titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio e degli Stati membri disposti dagli articoli 107 e 107 bis della direttiva 2001/83/CE si applicano alla registrazione e alla segnalazione delle sospette reazioni avverse a medicinali per uso umano autorizzati a norma del presente regolamento.

2. Gli obblighi dei titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio disposti dall'articolo 107 ter della direttiva 2001/83/CE, e le procedure previste dagli articoli 107 ter e 107 quater si applicano pertanto alla presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento

sulla sicurezza, alla fissazione delle date di riferimento per la Comunità e alle modifiche della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per i medicinali per uso umano autorizzati a norma del presente regolamento.

Le disposizioni relative alla presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 2, secondo comma, della citata direttiva si applicano ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del [inserire la data all'articolo 3, paragrafo 2 del regolamento (CE) n..../...] e per le quali la frequenza e la data di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non costituiscono una condizione del rilascio finché un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti non sono fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio o determinate a norma dell'articolo 107 quater di tale direttiva.

3. Il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza.

Esso redige una relazione di valutazione entro 90 giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare le proprie osservazioni all'agenzia.

Nella prima riunione che tiene dopo il termine entro cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare le proprie osservazioni, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta la relazione di valutazione, con o senza modifiche, tenendo conto delle osservazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Il comitato per i medicinali per uso umano esamina, entro 30 giorni dal ricevimento, la relazione del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e adotta un parere circa il mantenimento, la modifica, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se in tale parere è affermata la necessità di una misura di regolamentazione, la Commissione adotta una decisione che modifica, sospende o revoca l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'articolo 10 del presente regolamento si applica all'adozione di questa decisione. Quando la Commissione adotta tale decisione, può anche adottare una decisione di cui sono destinatari gli Stati membri a norma dell'articolo 127 bis della direttiva 2001/83/CE.

5. Nel caso di una valutazione di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti più autorizzazioni all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 107 sexies, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, almeno una delle quali è stata rilasciata a norma del presente regolamento, si applica la procedura di cui agli articoli 107 sexies e 107 octies di detta direttiva.

6. I pareri e le decisioni di cui ai paragrafi da 3 a 5 del presente articolo sono resi pubblici mediante il portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali di cui all'articolo 26.

Articolo 28 bis

1. Per quanto riguarda i medicinali autorizzati a norma del presente regolamento, l'agenzia e i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio adottano le seguenti misure:

- (a) verificano quali risultati abbiano permesso di ottenere le misure di riduzione dei rischi previste dai sistemi di gestione dei rischi, nonché le condizioni e i requisiti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis) e c ter), all'articolo 10 bis e all'articolo 14, paragrafi 7 e 8;
- (b) valutano gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;
- (c) esaminano le informazioni contenute nella base dati Eudravigilance per determinare se si presentano nuovi rischi o mutamenti in quelli esistenti o se si è modificato il rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

2. Il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza procede al primo esame delle indicazioni di rischi nuovi o mutati o di modifiche del rapporto rischio/beneficio e stabilisce un ordine di priorità. Se il comitato ritiene necessari ulteriori provvedimenti, la valutazione di tali indicazioni e ogni successiva azione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio sono effettuate in conformità a quanto disposto dall'articolo 28.

3. L'agenzia e i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio si scambiano informazioni se individuano nuovi rischi, mutamenti dei rischi esistenti o modifiche del rapporto rischio/beneficio.

Articolo 28 ter

1. Per gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione riguardanti medicinali per uso umano autorizzati a norma del presente regolamento e che soddisfano i criteri di cui all'articolo 107 quindicies, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, si applica la procedura di cui all'articolo 107 quindicies, paragrafo 2, all'articolo 107 sexdexies, all'articolo 107 octodecies, paragrafo 1, e all'articolo 107 novodecies, paragrafo 1.

2. Quando, secondo la procedura di cui al paragrafo 1 del presente articolo, il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula raccomandazioni per la modifica, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il comitato per i medicinali per uso umano adotta un parere tenendo conto di tale raccomandazione e la Commissione adotta una decisione ai sensi dell'articolo 10.

Articolo 28 quater

1. L'agenzia collabora con l'Organizzazione mondiale della sanità per quanto riguarda la farmacovigilanza e prende le misure necessarie per comunicare alla stessa senza indugio informazioni adeguate e sufficienti sulle azioni intraprese nella Comunità che possono influire sulla tutela della salute pubblica in paesi terzi.

L'agenzia mette a disposizione dell'Organizzazione mondiale della sanità tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi nella Comunità.

2. L'agenzia e l'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze si scambiano le informazioni ricevute sull'abuso di medicinali, comprese le informazioni relative alle droghe illecite.

Articolo 28 quinquies

Su richiesta della Commissione, l'agenzia partecipa, in collaborazione con gli Stati membri, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche nel campo della farmacovigilanza.

Articolo 28 sexies

L'agenzia e gli Stati membri cooperano per sviluppare in modo permanente sistemi di farmacovigilanza atti a garantire livelli elevati di protezione della salute pubblica per tutti i medicinali, quali che siano le modalità di autorizzazione, in modo da utilizzare nella massima misura possibile le risorse disponibili nella Comunità.

Articolo 28 septies

L'agenzia effettua un audit regolare delle sue attività di farmacovigilanza e ne riferisce i risultati al suo consiglio d'amministrazione ogni due anni.

Articolo 29

La Commissione adotta ogni modifica necessaria per adattare le disposizioni del presente capo all'evoluzione della scienza e della tecnica.

Tali misure, dirette a modificare elementi non essenziali del presente regolamento, sono decise secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis.

Articolo 29 bis

La Commissione pubblica una relazione sulle attività di farmacovigilanza svolte dall'agenzia al più tardi il [tre anni dopo la data di applicazione indicata all'articolo 3, paragrafo 2] e successivamente ogni tre anni ."

12) L'articolo 56, paragrafo 1, è così modificato:

a) è inserito la seguente lettera a bis):

"a bis) dal comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, incaricato di prestare consulenza al comitato per i medicinali per uso umano e al gruppo di coordinamento su qualsiasi questione relativa alla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano;"

b) la lettera f) è sostituita dalla seguente:

"f) da un segretariato, incaricato di fornire assistenza tecnica, scientifica e amministrativa ai comitati e di coordinare adeguatamente le loro attività, nonché di fornire assistenza tecnica e amministrativa al gruppo di coordinamento e di coordinare adeguatamente le attività di quest'ultimo e quelle dei comitati;"

13) L'articolo 57 è così modificato:

a) nel paragrafo 1, le lettere da c) a f) sono sostituite dalle seguenti:

"c) coordinare la sorveglianza dei medicinali autorizzati nella Comunità e prestare consulenza sulle misure necessarie per assicurare un'utilizzazione sicura ed efficace di tali medicinali, in particolare coordinando la valutazione e l'attuazione degli obblighi e dei sistemi di farmacovigilanza e la verifica di tale attuazione;

d) assicurare la raccolta e la diffusione di informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali autorizzati nella Comunità mediante una base di dati consultabile in modo permanente da tutti gli Stati membri;

e) assistere gli Stati membri nella comunicazione rapida agli operatori sanitari delle informazioni concernenti la farmacovigilanza e coordinare le segnalazioni delle autorità competenti nazionali relative alla sicurezza;

f) assistere gli Stati membri nella comunicazione rapida agli operatori sanitari delle informazioni concernenti la farmacovigilanza e coordinare le segnalazioni delle autorità competenti nazionali relative alla sicurezza;"

b) Nel paragrafo 2, dopo il primo comma è inserito il comma seguente:

"Ai fini della base di dati, l'agenzia compila un elenco di tutti i medicinali autorizzati nella Comunità. A questi scopo, sono adottate le misure seguenti:

a) l'agenzia rende pubblico, entro il -/- (*inserire la data – sei mesi dopo l'entrata in vigore del regolamento modificativo*), un formato per la trasmissione elettronica delle informazioni relative ai medicinali;

b) i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio comunicano per via elettronica all'agenzia, entro il -/- (*inserire la data – diciotto mesi dopo l'entrata in vigore del regolamento modificativo*) informazioni relative a tutti i medicinali autorizzati o registrati nella Comunità, utilizzando il formato di cui alla lettera a);

c) a partire dalla data di cui alla lettera b), i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio informano l'agenzia di ogni nuova autorizzazione rilasciata nella Comunità, utilizzando il formato di cui alla lettera a)."

14) È inserito l'articolo 61 bis seguente:

"Articolo 61 bis

1. Il comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza è composto da:

- a) dieci membri titolari e dieci membri supplenti nominati dal consiglio di amministrazione su proposta delle autorità competenti nazionali;
- b) cinque membri titolari e cinque membri supplenti nominati dalla Commissione, sulla base di un invito pubblico alla manifestazione di interesse, previa consultazione del Parlamento europeo.

I membri supplenti rappresentano i membri titolari e votano a nome di questi ultimi in loro assenza.

La Commissione può adattare il numero dei membri titolari e dei membri supplenti in funzione delle necessità tecniche e scientifiche. Queste misure, dirette a modificare elementi non essenziali del presente regolamento, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis.

2. I membri titolari e supplenti del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza sono nominati sulla base delle loro competenze nel campo della farmacovigilanza e della valutazione dei rischi dei medicinali per uso umano, in modo da garantire il massimo livello di specializzazione e un ampio ventaglio di competenze. A questo scopo, il direttore esecutivo dell'agenzia assiste il consiglio d'amministrazione e la Commissione affinché nel comitato siano rappresentati tutti i settori scientifici corrispondenti ai suoi compiti.

3. I membri titolari e supplenti del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza sono nominati per un mandato di tre anni, rinnovabile una volta. Il comitato elegge uno dei suoi membri come presidente per un mandato di tre anni, rinnovabile una volta.

4. I paragrafi 3, 4, 7 e 8 dell'articolo 61 si applicano al comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

5. I membri titolari e supplenti del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non chiedono né ricevono istruzioni da alcuna autorità competente nazionale, organizzazione o persona. Adempiono i compiti che sono loro assegnati in modo oggettivo ed imparziale.

6. I rappresentanti delle autorità competenti nazionali possono assistere a tutte le riunioni del comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza per facilitare un coordinamento appropriato tra i compiti dell'agenzia e i lavori delle autorità competenti nazionali. Possono fornire chiarimenti o informazioni se sono invitati a farlo, ma si astengono dall'influenzare le discussioni."

15) L'articolo 62 è così modificato:

a) Il paragrafo 1 è così modificato:

i) il primo comma è sostituito dal testo seguente:

"Quando, in applicazione del presente regolamento, uno dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, è incaricato di valutare un medicinale, nomina uno dei suoi membri affinché agisca come relatore e coordini la valutazione. Il comitato interessato può designare un altro dei suoi membri come correlatore."

ii) il quarto comma è sostituito dal testo seguente:

"In caso di domanda di riesame di uno dei suoi pareri, quando la normativa comunitaria prevede questa possibilità, il comitato interessato nomina un relatore ed eventualmente un correlatore diversi da quelli nominati per il parere iniziale. La procedura di riesame può riguardare solo punti del parere inizialmente individuati dal richiedente e può fondarsi solo su dati scientifici che erano disponibili all'atto dell'adozione del parere iniziale da parte del comitato. Il richiedente può chiedere che il comitato consulti nell'ambito del riesame un gruppo consultivo scientifico ."

b) Nel paragrafo 2, il primo comma è sostituito dal seguente:

"Gli Stati membri trasmettono all'agenzia i nominativi di esperti nazionali di comprovata esperienza nel campo della valutazione dei medicinali disposti a collaborare nei gruppi di lavoro o nei gruppi di esperti dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, indicando le rispettive qualifiche e competenze."

c) Nel paragrafo 3, è aggiunto il comma seguente:

"Il primo e il secondo comma si applicano anche ai lavori dei relatori nell'ambito del gruppo di coordinamento per quanto riguarda l'esecuzione dei compiti che ad esso spettano ai sensi degli articoli 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 terdecies e 107 novodecies della direttiva 2001/83/CE."

16) L'articolo 64, paragrafo 2, è così modificato:

a) la lettera b) è sostituita dalla seguente:

"b) gestione di tutte le risorse dell'agenzia necessarie all'attività dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, anche mettendo a loro disposizione un adeguato sostegno tecnico e scientifico, e messa a disposizione del gruppo di coordinamento di un adeguato sostegno tecnico;"

b) la lettera d) è sostituita dalla seguente:

"d) adeguato coordinamento dei comitati di cui all'articolo 56, paragrafo 1, e, se del caso, dei comitati del gruppo di coordinamento;"

17) Nell'articolo 66, lettera g), "67" è sostituito da "68".

18) L'articolo 67 è così modificato:

a) nel paragrafo 3, il primo comma è sostituito dal seguente:

"Le entrate dell'agenzia sono composte da un contributo della Comunità e dalle tasse versate dalle imprese per ottenere e conservare un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio nonché per altri servizi prestati dall'agenzia o dal gruppo di coordinamento per quanto riguarda l'esecuzione dei compiti previsti dagli articoli 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 terdecies e 107 novodecies della direttiva 2001/83/CE."

b) il paragrafo 4 è sostituito dal seguente:

"4. Le attività connesse con la farmacovigilanza, il funzionamento delle reti di comunicazione e la sorveglianza del mercato sono poste sotto il controllo permanente del consiglio di amministrazione per garantire l'indipendenza dell'agenzia. Questo non preclude la riscossione delle tasse dovute dai titolari di autorizzazione all'immissione in contropartita delle attività prestate dall'agenzia."

19) Nell'articolo 82, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

"3. Fatto salvo il carattere unico e comunitario del contenuto dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettere da a) a d), e all'articolo 34, paragrafo 4, lettere da a) a e), il presente regolamento non osta all'uso di due o più modelli commerciali per uno stesso medicinale coperto da una sola autorizzazione."

20) Nell'articolo 83, paragrafo 6, la seconda frase è sostituita dalla seguente:

"Il disposto dell'articolo 28, paragrafi 1 e 2, si applica *mutatis mutandis*."

Articolo 2

Disposizioni transitorie

1. L'obbligo di includere nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo una sintesi delle informazioni essenziali necessarie per utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace, di cui all'articolo 11, punto 3 bis), e all'articolo 59, paragrafo 1, punto a bis), della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva.../... /CE, che si applica ai medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in forza del suo articolo 9, paragrafo 4, lettere a) e d), si applica alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima della data indicata all'articolo 3, secondo comma, del presente regolamento a partire dal rinnovo

dell'autorizzazione o dalla scadenza del periodo di tre anni decorrente da tale data, se questo termine cade prima.

2. L'obbligo fatto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tenere aggiornato 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, modificata dalla direttiva.../... /CE, che si applica ai medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in forza dell'articolo 21 di tale regolamento, come modificato dal presente regolamento, si applica alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima della data indicata all'articolo 3, secondo comma, del presente regolamento o dalla scadenza del periodo di tre anni decorrente da tale data. *(sic nell'originale)*
3. La procedura di cui agli articoli 107 quindices a 107 novodecies della direttiva 2001/83/CE, come modificata dalla direttiva.../... /CE, che si applica in forza dell'articolo 28 ter del regolamento (CE) n. 726/2004, come modificato dal presente regolamento, si applica soltanto agli studi che hanno avuto inizio dopo la data di cui all'articolo 3, secondo comma, del presente regolamento.

Articolo 3 *Entrata in vigore e applicazione*

Il presente regolamento entra in vigore il giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.

Esso si applica dal [18 mesi dall'entrata in vigore].

Fatto a Bruxelles, il [...]

Per il Parlamento europeo
Il Presidente
[...]

Per il Consiglio
Il Presidente
[...]

SCHEDA FINANZIARIA LEGISLATIVA

1. DENOMINAZIONE DELLA PROPOSTA

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

2. QUADRO ABM / ABB

Settore d'intervento: mercato interno (articolo 95 del trattato CE).

Attività:

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

3. LINEE DI BILANCIO

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

02.030201 – Agenzia europea dei medicinali — Sovvenzione a norma dei titoli 1 e 2

02.030202 – Agenzia europea dei medicinali — Sovvenzione a norma del titolo 3

3.2. Durata dell'azione e dell'incidenza finanziaria

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

3.3. Caratteristiche di bilancio:

Linea di bilancio	Tipo di spesa		Nuova	Partecipazione EFTA	Partecipazione di paesi candidati	Rubrica delle prospettive finanziarie
02.030201	SNO	SND ¹⁴	NO	SÌ	NO	No 1a0203
02.030202	SNO	SND	NO	SÌ	NO	No 1a0203

¹⁴ Stanziamenti non dissociati (SND)

4. SINTESI DELLE RISORSE

4.1. Risorse finanziarie

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

Non pertinente.

Cofinanziamento

Non pertinente

4.1.2. Compatibilità con la programmazione finanziaria

☒ La proposta è compatibile con la programmazione finanziaria in vigore.

4.1.3. Incidenza finanziaria sulle entrate

☒ Nessuna incidenza finanziaria sulle entrate (cf. l'allegato per il calcolo dettagliato)

4.2. Risorse umane in ETP (inclusi funzionari, personale temporaneo ed esterno)

Non pertinente.

5. CARATTERISTICHE E OBIETTIVI

5.1. Necessità dell'azione a breve e lungo termine

Uno studio indipendente promosso dalla Commissione, un'ampia consultazione pubblica (nel 2006 e nel 2007) ed un'analisi dettagliata dei servizi della Commissione hanno consentito di identificare insufficienze significative nell'attuale sistema comunitario di farmacovigilanza. I suddetti problemi concorrono a rendere non ottimale la tutela della sicurezza dei cittadini dell'UE; è quindi possibile ridurre l'onere per la sanità pubblica costituito dalle reazioni avverse migliorando la farmacovigilanza all'interno dell'UE.

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

Tenuto conto della legislazione comunitaria in vigore, del funzionamento del mercato unico e della quota crescente di medicinali autorizzati a livello centrale, l'azione degli Stati membri non basterebbe, da sola, ad armonizzare completamente le normative sulla farmacovigilanza degli Stati membri e gli obiettivi della presente proposta possono essere pienamente raggiunti solo a livello comunitario.

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

L'obiettivo di livello elevato della presente proposta consiste nel migliorare la tutela della salute pubblica nella Comunità promuovendo il mercato unico dei medicinali, rafforzando e

razionalizzando la farmacovigilanza all'interno dell'UE. L'obiettivo sarà raggiunto attraverso gli interventi seguenti:

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

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

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

5.4. Modalità di attuazione (dati indicativi)

☒ ***Gestione centralizzata***

☒ indiretta, con delega a:

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

6. CONTROLLO E VALUTAZIONE

6.1. Sistema di controllo

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

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

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

6.2. Valutazione

6.2.1. Valutazione ex-ante

Durante il processo di valutazione dell'impatto i servizi della Commissione hanno ampiamente consultato tutte le parti in causa avvalendosi dell'intera gamma di mezzi di comunicazione. Due consultazioni pubbliche generali su Internet sono state completate da indagini attraverso questionari e da seminari per specifici gruppi di interessati. Sono stati consultati il comitato farmaceutico della Commissione, i comitati scientifici dell'EMA e i vertici delle agenzie dei medicinali del SEE. Si è tenuto conto delle varie osservazioni dei servizi della Commissione formulate durante le riunioni del gruppo direttivo interservizi.

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

Lo studio "Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance" (Valutazione del sistema comunitario di farmacovigilanza)¹⁵, era volto specificamente ad analizzare le modalità di cooperazione tra le agenzie dei medicinali degli Stati membri dell'UE e l'agenzia centrale europea, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ed altre parti in causa nel monitoraggio delle reazioni avverse a prodotti farmaceutici e a formulare raccomandazioni per il consolidamento del sistema.

6.2.3. *Modalità e frequenza delle valutazioni future*

La proposta prevede specificamente che i servizi della Commissione europea presentino ogni tre anni una relazione sulle attività degli Stati membri relative al funzionamento della farmacovigilanza, ispezioni di farmacovigilanza e audit dell'EMA.

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

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

7. MISURE ANTIFRODE

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

Nella lotta contro la frode, la corruzione ed altre attività illegali si applicano all'EMA, senza limitazioni, le disposizioni del regolamento (CE) n. 1073/1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 maggio 1999, relativo alle indagini svolte dall'Ufficio europeo per la lotta antifrode (OLAF). Inoltre il 1° giugno 1999 è stata già adottata una decisione riguardo alla cooperazione con l'OLAF (EMA/D/15007/99).

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

¹⁵ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/acs_consultation_final.pdf

ALLEGATO: dettagli del calcolo

Introduzione

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

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

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

Tasse versate all'EMA dall'industria farmaceutica

Stima delle tasse riscosse in relazione alle attività di farmacovigilanza:

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

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

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

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

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

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

Spoglio delle pubblicazioni

Secondo le stime dell'EMA (3 analisti di informazione supplementari, se viene esternalizzata la funzione principale) e di una ditta privata operante in questo campo¹⁶, (€ 533 333 l'anno per il monitoraggio di 3000 sostanze, importo raddoppiato per coprire l'incertezza in merito al numero di sostanze e processi dettagliati), i costi supplementari per l'EMA possono essere stimati in circa € 1,56 milioni l'anno.

Nuova struttura del comitato di farmacovigilanza

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

Disposizione rivedute relative al deferimento alla farmacovigilanza comunitaria:

Si ritiene che il numero di deferimenti possa situarsi tra 10 e 30 l'anno. Considerando il valore medio di questa forcella e supponendo che i costi di valutazione/coordinamento siano equivalenti ad una variazione di tipo II nella procedura centralizzata, le remunerazioni dei relatori rappresentano per l'EMA un costo pari a 20 x € 36 400 =

¹⁶

Wolters Kluwer Health

€728 000, mentre le entrate provenienti dalle tasse ammontano a $20 \times € 72\,800 = € 1,46$ milioni.

Disposizioni rivedute relative alla trasparenza e alle comunicazioni

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

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

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

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

Controllo comunitario dei sistemi di gestione dei rischi

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

Miglioramenti della base dati di farmacovigilanza della Comunità

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

Raccolta e gestione dei dati di farmacovigilanza

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

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

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

Bilancio telematica

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

Anno	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totale
------	------	------	------	------	------	------	--------

							per il periodo
Costi della base dati di farmacovigilanza (in milioni di euro, a un decimale)	1,3	1,4	1,0	1,5	1,7	1,0	8,0
Bilancio annuo totale TI (in milioni di euro, a un decimale)	12,6	11,9	13,1	13,1	12,8	10,4	74,1

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

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

Impatto complessivo sul bilancio dell'EMA

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

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

Valutazione dei sistemi di gestione dei rischi					605 000	1 210 000
Totale	3 871 000	23	3 719 284	1 066 667	5 298 000	10 596 000

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

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

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

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