

LAVORI PREPARATORI

Camera dei deputati (atto n. 2625):

Presentato dal Ministro degli affari esteri e della cooperazione internazionale (Mogherini) e dal Ministro della giustizia (Orlando) in data 8 settembre 2014.

Assegnato alla III Commissione (Affari esteri e comunitari), in sede referente, il 18 settembre 2014, con pareri delle Commissioni I (affari costituzionali), II (giustizia) e V (bilancio).

Esaminato dalla III Commissione (Affari esteri e comunitari), in sede referente, il 15 ottobre 2014; l'8 gennaio 2015.

Esaminato in Aula il 3 marzo 2015, approvato il 4 marzo 2015.

Senato della Repubblica (atto n. 1807):

Assegnato alla 3ª Commissione (affari esteri, emigrazione), in sede referente, il 17 marzo 2015, con pareri delle Commissioni 1ª (affari costituzionali), 2ª (giustizia) e 5ª (bilancio).

Esaminato dalla 3ª Commissione (affari esteri, emigrazione), in sede referente, il 18 marzo 2015; il 6 maggio 2015.

Esaminato in Aula ed approvato definitivamente il 3 giugno 2015.

15G00092

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 aprile 2015.

Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013).

IL MINISTRO DELLA SALUTE

DI CONCERTO CON

IL SOTTOSEGRETARIO DI STATO
ALLA PRESIDENZA
DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
CON DELEGA ALLE POLITICHE EUROPEE

IL MINISTRO DEGLI AFFARI ESTERI
E DELLA COOPERAZIONE INTERNAZIONALE

IL MINISTRO
DELLO SVILUPPO ECONOMICO

E

IL MINISTRO
DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";

Vista la direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza;

Vista la legge 24 dicembre 2012, n. 228, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di Stabilità 2013)" e, in particolare, l'art. 1, comma 344;

Vista la legge 27 dicembre 1997, n. 449 recante Misure per la stabilizzazione della finanza pubblica" e, in particolare, l'art. 36, comma 14;

Vista la legge 27 dicembre 2006, n. 296 recante "Disposizioni per la formulazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge finanziaria 2007)" e, in particolare, l'art. 1, comma 819;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 25 marzo 2015;

Decreta:

Art. 1.

Ambito di applicazione e definizioni

1. Il presente decreto disciplina, in attuazione della direttiva 2010/84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, e della direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012 le procedure operative e le soluzioni tecniche per una efficace azione di farmacovigilanza.



2. Ai fini del presente decreto si intende:

a) per reazione avversa: la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale;

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

c) per sistema di gestione del rischio: l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;

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

e) sistema di farmacovigilanza: un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità individuate nel presente decreto, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio;

f) fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati.

Art. 2.

Ulteriori obblighi del titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio

1. Al fine di consentire una efficace azione di farmacovigilanza il richiedente dell'AIC deve presentare una domanda all'AIFA che, oltre a contenere le informazioni di cui all'art. 8, comma 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, contiene anche i seguenti elementi:

a) un riassunto del sistema di farmacovigilanza del richiedente che comprenda i seguenti elementi:

1) certificazione del fatto che il richiedente disponga di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;

2) Stati membri nei quali la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza risiede e esercita le sue funzioni;

3) informazioni per contattare la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;

4) dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assume le responsabilità elencate nel presente decreto;

5) riferimento al sito in cui viene conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione;

b) il piano di gestione del rischio con la descrizione del sistema di gestione del rischio che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, corredato di una sua sintesi;

c) copie dei documenti seguenti:

1) ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un Paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nelle segnalazioni sulle sospette reazioni avverse, unitamente all'elenco degli Stati membri dove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma del presente decreto;

2) riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'art. 14, comma 1, decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'art. 31 e foglio illustrativo proposto a norma dell'art. 77 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'art. 78 decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni;

3) particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nell'Unione che in un Paese terzo, con relativa motivazione.

2. Il sistema di gestione del rischio di cui al comma 1, lettera b), è proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione. Le informazioni di cui al comma 1 sono aggiornate, se e quando opportuno.

Art. 3.

Informazione sull'AIC

1. L'AIFA cura la sollecita pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, per estratto del provvedimento di AIC e provvede a rendere pubblico il foglio illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, e loro successive modificazioni, oltre ad eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 5 e 6 e dell'art. 33 del decreto legislativo n. 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, con le eventuali scadenze per l'adempimento delle condizioni, se applicabili, per ciascun medicinale da esse autorizzato.

Art. 4.

Rapporto di valutazione

1. L'AIFA, redige un rapporto di valutazione e formula osservazioni sul dossier per quanto riguarda i risultati dei test farmacologici e preclinici e degli studi clinici e per quanto riguarda il sistema di gestione del rischio e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato. Il rapporto di valutazione è aggiornato ogniqualvolta siano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.



2. L'AIFA, previa comunicazione al titolare dell'AIC, rende pubblicamente e prontamente accessibile, tramite il proprio portale web, il rapporto di valutazione con la motivazione del suo parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

3. Il rapporto pubblico di valutazione contiene una sintesi redatta, previa comunicazione al titolare dell'AIC, in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.

Art. 5.

Disposizioni supplementari

1. Ai fini della istruttoria della domanda presentata dal richiedente l'AIC ai sensi degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, a supplemento delle disposizioni enunciate all'art. 30, comma 1 del medesimo decreto legislativo, l'AIC per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle seguenti condizioni:

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

b) svolgimento di studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

c) rispetto degli obblighi sulla registrazione o sulla segnalazione delle sospette reazioni avverse, più rigorosi di quelli previsti nel presente decreto;

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

e) assicurazione della l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza;

f) effettuazione, sulla base degli atti delegati adottati a norma dell'art. 6, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'art. 41, di studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo.

2. L'AIC deve contemplare scadenze per l'adempimento di tali condizioni, qualora necessario.

3. Misure supplementari a quanto previsto dal presente articolo, al fine di determinare le situazioni in cui possono essere necessari studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione, sono adottate con decreto del Ministro della salute, in conformità ad atti della Commissione europea adottati ai sensi dell'art. 22-ter della direttiva 2001/83/CE.

Art. 6.

Studi dopo l'autorizzazione

1. Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA può imporre al titolare della stessa l'obbligo:

a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, l'AIFA, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma del comma 5, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'art. 41.

2. L'imposizione dell'obbligo di cui al comma 1 è debitamente motivata, notificata per iscritto e comprende gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

3. L'AIFA fornisce al titolare dell'AIC, che lo chiedi entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo, l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

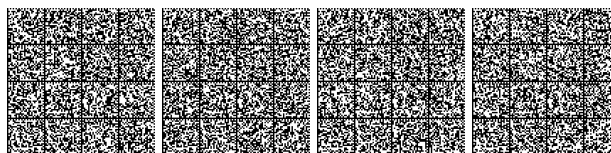
4. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'AIC, l'AIFA annulla o conferma l'obbligo. Se l'AIFA conferma l'obbligo, l'AIC è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa ed il sistema di gestione del rischio è aggiornato di conseguenza.

5. Con provvedimento del Ministero della salute su proposta dell'AIFA sono adottate misure supplementari alle disposizioni di cui all'art. 5, ed ai commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo, in conformità a quanto previsto dagli atti delegati adottati dalla Commissione europea ai sensi dell'art. 22-ter della direttiva 2001/83/CE.

6. Il titolare dell'AIC inserisce nel proprio sistema di gestione del rischio le condizioni di cui all'art. 5 e dei commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo.

7. L'AIFA informa l'EMA delle autorizzazioni all'immissione in commercio che ha rilasciato subordinandole a condizioni di cui all'art. 5 e dei commi 1, 2, 3 e 4 del presente articolo.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce immediatamente all'AIFA tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, 10, 10-bis, 10-ter e 11 o all'art. 32, paragrafo 5, o all'allegato I della direttiva 2001/83/CEE. In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica immediatamente all'autorità nazionale competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità



competenti di qualsiasi Paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Art. 7.

Obblighi ulteriori del titolare dell'AIC

1. Le informazioni che il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA ai sensi dell'art. 34, comma 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'AIC, nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC.

2. Il titolare dell'AIC garantisce che le informazioni relative al medicinale sono aggiornate, sulla base delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'art. 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

3. Al fine di poter effettuare una valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'AIFA può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrano che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole. Il titolare dell'AIC ottempera in modo esaustivo e tempestivo ad ogni richiesta di tale tipo.

4. L'AIFA può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'AIC di trasmettere una copia del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'AIC trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

5. Quando adotta un'iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospenderne la commercializzazione, per ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della salute pubblica, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale la notifica immediatamente all'AIFA e alle competenti autorità sanitarie degli altri Paesi della Comunità europea interessati; l'AIFA comunica all'EMA l'iniziativa notificata dal responsabile dell'immissione in commercio del medicinale.

6. Il titolare dell'AIC fornisce, su richiesta dell'AIFA, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

Art. 8.

Obblighi

1. Al fine del rinnovo, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale

relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nelle segnalazioni sulle sospette reazioni avverse e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del presente decreto, e delle informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'AIC. Eventuali variazioni del dossier che si rendono necessarie per l'aggiornamento dello stesso ai fini del rinnovo, sono presentate separatamente e preliminarmente all'ufficio competente dell'AIFA; esse sono elencate nella domanda di rinnovo. L'AIFA può decidere per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, compresa l'esposizione di un insufficiente numero di pazienti al medicinale in questione, di procedere ad un rinnovo di durata quinquennale.

Art. 9.

Compiti dell'AIFA

1. L'AIFA partecipa al gruppo di coordinamento, istituito, ai sensi dell'art. 27 della direttiva 2001/83/CE, per l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure previste nel capo V del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri, a norma degli articoli 26, 28, 30, 34 e 39 e delle questioni connesse a variazioni dell'AIC rilasciate dagli Stati membri a norma dell'art. 35, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE.

2. Ai fini della partecipazione al gruppo di coordinamento, l'AIFA nomina un rappresentante e un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile. I rappresentanti per l'AIFA al gruppo di coordinamento si avvalgono delle competenze scientifiche e giuridiche disponibili presso l'AIFA e possono essere accompagnati da esperti.

3. L'AIFA vigila sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati, assicurando la loro indipendenza ed imparzialità secondo quanto disposto dall'art. 63 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 10.

Casi particolari di interesse comunitario per adire il Comitato per i medicinali per uso umano o il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

1. In adempimento a quanto previsto dall'art. 31 della direttiva 2001/83/CE, in casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, l'AIFA o il richiedente o il titolare dell'AIC adiscono il Comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'AIC, oppure su qualsiasi altra variazione dell'AIC che appare necessaria. Se dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato si rende necessaria una nuova valutazione, la questione è deferita al comitato di valutazione dei ri-



schì per la farmacovigilanza e si può applicare l'art. 33, comma 3. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione secondo la procedura di cui all'art. 32 della direttiva 2001/83/CE. La raccomandazione finale è trasmessa al Comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento di cui all'art. 9, secondo il caso, e si applica la procedura di cui all'art. 34. Tuttavia, quando si reputa una azione urgente, si applica la procedura di cui agli articoli da 32 a 34.

2. L'AIFA identifica chiaramente la questione sottoposta al Comitato per i medicinali per uso umano e ne informa il richiedente o il titolare dell'AIC.

3. L'AIFA, il richiedente o il titolare dell'AIC trasmettono al Comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

4. Se il Comitato per i medicinali per uso umano è adito in ordine a una serie di medicinali o a una classe terapeutica, l'EMA può limitare la procedura a determinate parti specifiche dell'autorizzazione. In tal caso, l'art. 47 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, si applica a detti medicinali soltanto se sono oggetto delle procedure di autorizzazione di cui al capo V del medesimo decreto legislativo. Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, anche i medicinali, autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 appartenenti a tale serie o classe, sono inclusi nella procedura.

5. Fatti salvi i commi 1, 2 e 3, l'AIFA, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica in qualunque fase della procedura, sospende l'AIC o vieta l'uso del medicinale in questione sul territorio nazionale fino all'adozione di una decisione definitiva. Essa informa la Commissione europea, l'EMA e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno feriale successivo.

7. Dopo l'espletamento della procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA adotta le proprie determinazioni o, ove necessario, adegua le determinazioni già adottate, conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

Art. 11.

Ispezioni

1. Fermo restando quanto previsto dall'art. 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, l'AIFA, in cooperazione con l'EMA, assicura con ispezioni, se necessario senza preavviso, nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione, che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono state condotte. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei Paesi terzi. L'AIFA può:

a) procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza

delle prescrizioni del presente decreto e, in particolare di quelle del titolo III del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, l'importazione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali. Inoltre può ispezionare la produzione e importazione di materie prime e la produzione di eccipienti;

b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;

c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.

2. Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale in cui si riporta se le strutture ispezionate rispettano i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali. Il verbale è comunicato alla struttura ispezionata. Prima di adottare il verbale, l'AIFA fornisce alle strutture ispezionate l'opportunità di presentare osservazioni.

Art. 12.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale

1. Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, il foglio illustrativo riporta anche la seguente dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale." Tale dicitura è preceduta dal simbolo nero di cui all'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una specifica nota esplicativa standard.

2. Per tutti i medicinali il foglio illustrativo riporta anche un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, ad altro operatore sanitario o direttamente al sistema nazionale di farmacovigilanza; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale, ovvero altri) conformemente all'art. 24, comma 1, terzo periodo. Con provvedimento dell'AIFA sono stabilite le modalità applicative del presente articolo.

3. Per i medicinali inclusi nell'elenco di cui all'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve contenere la seguente dichiarazione: "Il medicinale è soggetto ad un monitoraggio addizionale". Tale dichiarazione è preceduta dal simbolo nero di cui all'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una pertinente nota esplicativa standard.

4. Per tutti i medicinali è inserito un testo standard che invita espressamente gli operatori sanitari a segnalare eventuali sospette reazioni avverse conformemente al sistema nazionale di segnalazione spontanea. Sono disponibili diversi mezzi per tali segnalazioni, inclusa la segnalazione elettronica, conformemente all'art. 24, comma 1, terzo periodo.



Art. 13.

Procedura ispettiva

1. Dopo ogni ispezione effettuata ai sensi dell'art. 109 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, l'autorità competente redige un verbale in cui riporta se le strutture ispezionate rispettano i principi e le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione. Il verbale è comunicato agli interessati, oggetto dell'ispezione. Prima di adottarlo definitivamente, la autorità competente che ha effettuato l'ispezione, fornisce agli interessati medesimi l'opportunità di presentare osservazioni. Su richiesta motivata, il verbale è trasmesso alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'EMA.

2. Se l'ispezione accerta l'inosservanza, da parte delle strutture ispezionate, degli obblighi di legge ovvero dei principi e delle linee guida di buona pratica di distribuzione, l'autorità competente che ha effettuato l'ispezione trasmette tempestivamente tale informazione all'AIFA che provvede a iscriverla nella banca dati dell'Unione di cui al comma 9 dell'art. 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni.

Art. 14.

Sistema nazionale di farmacovigilanza

1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'Unione europea. Il sistema nazionale di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse nell'uomo, derivanti sia dall'utilizzo del medicinale conformemente alle condizioni contenute nell'AIC sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione in questione, nonché alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza di cui al comma 1, l'AIFA valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta azioni regolatorie concernenti l'AIC. L'AIFA sottopone il sistema di farmacovigilanza a verifiche regolari e riferisce i risultati alla Commissione in fase di prima applicazione entro tre mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto; successivamente entro il mese di settembre 2015 e in seguito ogni due anni.

3. Su richiesta della Commissione, l'AIFA partecipa, con il coordinamento dell'EMA, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche in materia di farmacovigilanza.

4. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, per la realizzazione del programma di farmacovigilanza attiva che sono oggetto di convenzione tra l'AIFA e regioni ai sensi dell'art. 1, comma, 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296 e per fornire elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie

competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza sviluppando azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali ivi compresi quelli di origine biologica. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri Regionali di farmacovigilanza adeguatamente organizzati e strutturati. Laddove presenti i Centri Regionali di farmacovigilanza operano in stretta collaborazione con AIFA sulla base di specifiche procedure operative che garantiscono il controllo di qualità e la corretta codifica delle segnalazioni del sistema di qualità nazionale e coordinano le attività di farmacovigilanza a livello regionale.

Art. 15.

Compiti dell'AIFA

1. L'AIFA, conformemente alle modalità concordate a livello comunitario e definite dall'EMA, nonché alle linee direttrici elaborate dalla Commissione europea ai sensi degli articoli 108 e 108-bis della direttiva n. 2001/83/CE:

a) adotta, coadiuvata dalle regioni, tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse alle autorità competenti sul territorio nazionale; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari;

b) promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche;

c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;

d) facilita le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli in formato elettronico;

e) adotta le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse;

f) garantisce che al pubblico vengono fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e, se necessario, attraverso altri mezzi di informazione al pubblico;

g) garantisce, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se necessario, attraverso il monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, che sono adottate le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale di origine biologica prescritto, distribuito o venduto nel territorio nazionale e che è oggetto di una segnalazione di sospetta reazione avversa, tenendo debito conto della denominazione del medicinale, a norma dell'art. 1, lettera v), del decreto legislativo 24 aprile



2006, n. 219 e successive modificazioni, e del numero del lotto di fabbricazione;

h) provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanità, a predisporre e a trasmettere al Ministero della salute, per il seguito di competenza, la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

2. Ai fini del comma 1, lettere *a)* e *g)*, su proposta dell'AIFA, con decreto del Ministro della salute, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate specifiche linee guida sulla farmacovigilanza previa consultazione delle associazioni dell'industria farmaceutica e di categoria interessate, nonché specifici obblighi, rivolti agli operatori del settore, comunque conformi alle linee guida comunitarie.

Art. 16.

Deleghe tra autorità competenti degli Stati membri

1. L'AIFA può delegare una o più tra le attività affidatele ai sensi del presente decreto all'autorità competente di un altro Stato membro, o ricevere delega da parte dell'autorità competente di un altro Stato membro, sulla base di un accordo scritto. Ciascun Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro. L'AIFA, quando delega, ne informa la Commissione, l'EMA e le autorità competenti degli altri Stati membri per iscritto. L'AIFA rende pubblica tale informazione.

Art. 17.

Disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

1. Al fine di svolgere le proprie attività di farmacovigilanza, il titolare dell'AIC gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA previsto dall'art. 14.

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

3. Il titolare dell'AIC effettua revisioni regolari del proprio sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione inserisce una nota con i principali risultati della revisione nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati della revisione, agisce affinché venga elaborato e attuato un piano d'azione correttivo appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

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

a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona adeguatamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza con documentata esperienza in tutti gli aspetti di farmacovigilanza, fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto;

b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;

c) attuare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale;

d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione del rischio o quali condizioni dell'AIC secondo gli articoli 5 o 6 o 33 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni;

e) apportare gli aggiornamenti al sistema di gestione del rischio e monitorare i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

5. La persona qualificata di cui al comma 4, lettera *a)*, risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è responsabile dell'istituzione e della gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione comunica il nominativo e le informazioni per contattare la persona qualificata all'AIFA e all'EMA.

6. Fatte salve le disposizioni del comma 4, l'AIFA può chiedere la nomina di una persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza a livello nazionale la quale riferisca alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. La persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza a livello nazionale, o in sua assenza la persona adeguatamente qualificata responsabile della farmacovigilanza, provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza.

Art. 18.

Eventuali deroghe alle disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

1. Fatte salve le previsioni di cui ai commi 2, 3 e 4, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, non sono tenuti, in deroga all'art. 17 comma 4, lettera *c)*, ad applicare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale.

2. L'AIFA può imporre al titolare dell'AIC l'obbligo di applicare un sistema di gestione del rischio di cui all'art. 17, comma 4, lettera *c)*, se esistono problematiche circa i rischi che incidono sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'AIFA obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione a presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione. L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivata, deve essere notificata per iscritto e deve specificare il termine fissato per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio.

3. L'AIFA fornisce al titolare dell'AIC che lo richiede, entro il termine di trenta giorni dal ricevimento della notifica per iscritto dell'obbligo di cui al comma 2, l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

4. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'AIC, l'AIFA annulla o conferma l'imposizione dell'obbligo. Se l'AIFA conferma l'obbligo, l'autorizzazione è modificata di conseguenza per inserire, come condizione della medesima, l'adozione delle misure quale parte del sistema di gestione del rischio di cui all'art. 5, comma 1, lettera *a)*.



Art. 19.

Gestione dei fondi di farmacovigilanza

1. Tutte le attività di farmacovigilanza, funzionamento delle reti di comunicazione e sorveglianza del mercato sono finanziate da fondi pubblici in base alla normativa vigente, al fine di garantire l'indipendenza dell'autorità medesima nello svolgimento della predetta attività.

2. Con decreto del Ministro della salute, adottato su proposta dell'AIFA, possono essere applicate tariffe a carico dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento delle attività di controllo di cui al comma 1 dalla medesima Agenzia esercitate, in misura non inferiore ad un quinto delle tariffe applicate dall'EMA, per analoghe attività.

Art. 20.

Portale web nazionale

1. L'AIFA sviluppa e aggiorna la sezione dedicata ai medicinali, presente sul proprio portale web, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'art. 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sul proprio portale web l'AIFA mette a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

a) rapporti di valutazione pubblici, unitamente a una loro sintesi redatti in conformità all'art. 32;

b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi;

c) riassunti dei piani di gestione del rischio per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;

d) elenco dei medicinali di cui all'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;

e) informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati di cui all'art. 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 21.

Comunicazioni del titolare di AIC e tra AIFA, altri Stati membri, EMA e Commissione europea

1. Quando il titolare dell'AIC intende fare un comunicato pubblico su informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, è tenuto ad informarne tempestivamente l'AIFA, le autorità nazionali competenti degli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione europea contemporaneamente o prima di rendere pubblico il comunicato. Il titolare dell'AIC garantisce che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di pubblicare un comunicato urgente ai fini di salvaguardia della salute pubblica, l'AIFA comunica agli altri Stati membri, all'EMA e alla Commissione europea, le informazioni su questioni di farmacovigilanza al più tardi 24 ore prima della loro divulgazione al pubblico.

3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'AIFA rispetta, per la pubblicazione delle informazioni riguardanti la sicurezza, i termini stabiliti dall'EMA in sede di coordinamento fra le autorità nazionali competenti. Con il coordinamento dell'EMA, l'AIFA si adopera per concordare con gli altri Stati membri un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari della loro pubblicazione. Su richiesta dell'EMA, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito ai comunicati riguardanti la sicurezza.

4. Quando l'AIFA rende pubbliche le informazioni di cui ai commi 2 e 3, omette tutte le informazioni di natura personale e le informazioni commerciali a carattere riservato, a meno che la loro pubblicazione non sia necessaria a fini di salvaguardia della salute pubblica.

Art. 22.

Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA

1. Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie nominano una persona, con adeguata esperienza negli aspetti di farmacovigilanza, responsabile della farmacovigilanza. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Le strutture sanitarie private, diverse da quelle richiamate nel primo periodo, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della azienda sanitaria locale competente per territorio.

2. I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, in modo completo e secondo le modalità individuate nel modello di segnalazione avversa predisposto dall'AIFA.

3. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica, in modo completo e secondo le modalità individuate nel modello di segnalazione avversa predisposto dalla Agenzia italiana del farmaco.

4. Alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica, si applicano le disposizioni del decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211 e successive modificazioni.

5. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono, tramite le apposite schede e secondo le modalità indicate dall'AIFA, le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei



dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del messaggio relativo all'inserimento. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza, e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del messaggio relativo all'inserimento. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

6. Le schede cartacee di segnalazione in originale saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute e, se richiesto, inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla regione.

7. I follow-up delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore dalla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario. I follow-up sono comunque richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabili. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita. Per i casi di reazioni avverse ad esito fatale, la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza è comunque tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza nell'apposita sezione follow-up.

8. Eventuali integrazioni alle modalità operative circa la gestione e l'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui ai commi 5, 6 e 7, possono essere incluse nelle linee guida di cui all'art. 15, comma 2.

9. L'AIFA provvede affinché le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi sul territorio nazionale e le informazioni successivamente acquisite a tal riguardo siano trasmesse per via elettronica alla rete per la raccolta e il trattamento dei dati di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004 di seguito denominata "banca dati Eudravigilance", come indicato all'art. 24, comma 4, entro quindici giorni solari successivi alla data di ricevimento della segnalazione.

10. L'AIFA provvede affinché le segnalazioni di sospette reazioni avverse non gravi da medicinali verificatesi sul territorio nazionale e le informazioni successivamente acquisite a tal riguardo siano trasmesse per via elettronica alla banca dati Eudravigilance, come indicato all'art. 24, comma 5, entro novanta giorni solari successivi alla data di ricevimento della segnalazione.

Art. 23.

Registrazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare di AIC

1. I titolari dell'AIC registrano tutte le sospette reazioni avverse nell'Unione o nei paesi terzi, che sono portate alla loro attenzione spontaneamente, dai pazienti o dagli operatori sanitari, o che si verificano nell'ambito di studi dopo l'autorizzazione. Inoltre garantiscono che tali registrazioni sono accessibili presso un punto unico all'interno dell'Unione.

2. In deroga al comma 1, le sospette reazioni avverse che intervengono nell'ambito di uno studio di sperimentazione clinica sono registrate e comunicate a norma del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni.

3. I titolari dell'AIC tengono in considerazione qualsiasi segnalazione di sospette reazioni avverse effettuata per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti ed operatori sanitari.

4. Ad eccezione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, i titolari dell'AIC trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei Paesi terzi entro i quindici giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.

5. Ad eccezione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, i titolari dell'AIC trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni sulle sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i novanta giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.

6. Per i medicinali contenenti sostanze attive presenti nell'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio da parte dell'EMA a norma dell'art. 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, i titolari dell'AIC non sono tenuti a riferire alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse menzionate nella letteratura medica elencata, ma sono tenuti a monitorare tutta la restante letteratura medica e a trasmettere qualsiasi sospetta reazione avversa.

7. I titolari dell'AIC istituiscono procedure per ottenere dati pertinenti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse. Essi inoltre raccolgono informazioni su tali segnalazioni nell'ambito del follow-up e, ad eccezione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, li trasmettono alla banca dati Eudravigilance. Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, i titolari dell'AIC fanno riferimento alle persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore per la raccolta delle informazioni nell'ambito del follow-up.

8. I titolari dell'AIC collaborano con l'EMA e gli Stati membri per la rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.



Art. 24.

Registrazioni di sospette reazioni avverse da parte dell'AIFA

1. Le sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio nazionale e segnalate dagli operatori sanitari e dai pazienti sono registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza. L'AIFA può coinvolgere gli operatori sanitari e i pazienti nel follow-up delle segnalazioni ricevute a norma dell'art. 15, comma 1, lettere e) e g). Garantisce inoltre che le segnalazioni riguardanti tali reazioni avverse possano essere trasmesse direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il proprio portale web.

2. Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio nazionale e trasmesse alla banca dati Eudravigilance da parte del titolare dell'AIC, l'AIFA può coinvolgere il titolare dell'AIC nel follow-up delle segnalazioni.

3. L'AIFA collabora con gli altri Stati membri, con l'EMA e i titolari dell'AIC nella identificazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

4. L'AIFA trasmette per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, di cui al comma 1, entro quindici giorni solari dal loro inserimento nella rete nazionale di farmacovigilanza.

5. L'AIFA trasmette per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni di sospette reazioni avverse non gravi, di cui al comma 1, entro novanta giorni solari dal loro inserimento nella rete nazionale di farmacovigilanza.

6. I titolari dell'AIC hanno accesso alle segnalazioni di cui ai commi 4 e 5 sia attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza sia attraverso la banca dati Eudravigilance.

7. L'AIFA garantisce che le segnalazioni delle sospette reazioni avverse derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale e verificatesi nel territorio nazionale, sono registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza e successivamente trasmesse alla banca dati Eudravigilance.

8. L'AIFA garantisce che tutte le segnalazioni sono disponibili, attraverso il proprio portale web nazionale, alle autorità, organismi, organizzazioni e istituzioni responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno del territorio nazionale. Tali segnalazioni sono opportunamente identificate nelle schede di cui all'art. 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

9. L'AIFA non impone ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo supplementare per la segnalazione di sospette reazioni avverse, a meno che vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza.

Art. 25.

Obblighi di presentazione degli PSUR

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'EMA i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

a) una sintesi dei dati pertinenti rispetto ai benefici e ai rischi del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'AIC;

b) una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale;

c) tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'AIC e riguardanti il volume delle prescrizioni del medicinale, compresa una stima delle popolazioni esposte al medicinale.

2. La valutazione di cui al comma 1, lettera b) è basata su tutti i dati disponibili, compresi i dati di studi clinici riguardanti indicazioni e gruppi di pazienti non contemplati nell'autorizzazione.

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

4. L'AIFA, i membri del comitato per i medicinali per uso umano, i membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e i membri del gruppo di coordinamento hanno accesso ai rapporti di cui ai commi 1, 2 e 3, attraverso l'archivio di cui all'art. 25-bis del regolamento (CE) n. 726/2004.

5. In deroga alle previsioni di cui ai commi 1, 2 e 3, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui agli articoli 10, commi da 1 a 4, o all'art. 11 e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali di cui agli articoli 16 o 21, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, presentano rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali nei casi seguenti:

a) quando tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'AIC ai sensi dell'art. 5 o dell'art. 33 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni;

b) quando richiesto da un'autorità competente sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo la concessione dell'AIC. Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza richiesti sono trasmesse al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, per il seguito di competenza ai sensi dell'art. 107-ter, paragrafo 3, lettera b) della direttiva 2001/83/CE.

Art. 26.

Frequenza di presentazione degli PSUR

1. La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'AIC. Le date di presentazione, secondo la frequenza specificata, sono calcolate a partire dalla data dell'autorizzazione.

2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, per le quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono stabilite quali condizioni dell'autorizzazione stessa, presentano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto riportato nelle lettere a) e b) finché altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti sono stabilite nelle condizioni dell'AIC o determinate a norma dei com-



mi da 4 a 6. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno presentati all'AIFA immediatamente su richiesta o in accordo a quanto di seguito riportato:

a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio;

b) se il medicinale è stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i due anni seguenti e poi ogni tre anni.

3. Il comma 2 si applica ai medicinali autorizzati solo in Italia e per i quali non si applica il comma 4.

4. Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive si applicano, ove esistenti, le decisioni sulla frequenza armonizzata di presentazione dei rapporti e sulla fissazione di una data unica di riferimento a partire dalla quale sono calcolate le date di presentazione stabilite ai sensi dell'art. 107-*quater*, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.

5. Nei casi disciplinati dal comma 4, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano domanda di variazione dell'AIC per adeguarsi alla frequenza armonizzata per la presentazione dei rapporti resa pubblica dall'EMA.

6. Ogni modifica delle date e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza specificata nell'AIC in seguito all'applicazione dei commi 4 e 5 ha effetto sei mesi dopo la data della relativa pubblicazione sul portale web europeo.

Art. 27.

Valutazione degli PSUR

1. L'AIFA valuta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

Art. 28.

Valutazione unica degli PSUR

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui ai commi da 4 a 6 dell'art. 26, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali è stata fissata una data di riferimento per l'Unione nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, è effettuata una valutazione unica di detti rapporti secondo la procedura prevista dall'articolo 107-*sexies* della direttiva 2001/83/CE.

Art. 29.

Sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza

1. L'AIFA basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di un medicinale stabilisce, all'occorrenza, la modifica, la sospensione, la revoca o il mantenimento dell'AIC.

Art. 30.

Sospensione, revoca o modifica congiunta di una AIC per ragioni di farmacovigilanza

1. Se è effettuata una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandi un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni all'immissione in commercio, a norma dell'art. 28, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al titolo II, capo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, e in base alle procedure previste dalla direttiva 2001/83/CE, gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare all'unanimità. L'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario per l'attuazione stabilito nell'accordo.

2. In caso di variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro i termini di attuazione stabiliti.

3. Se è effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandi un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni, a norma dell'art. 28, comma 1, l'AIFA, si conforma entro 30 giorni dalla notifica della decisione adottata dalla Commissione europea a conclusione della procedura prevista dall'art. 107-*octies*, paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE.

Art. 31.

Identificazione del segnale

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati ai sensi del presente decreto, l'AIFA, in collaborazione con l'EMA, adotta le seguenti misure:

a) monitora i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previsti dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui agli articoli 5 o 6 del presente decreto, o dell'art. 33 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni;

b) valuta gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;

c) monitora i dati della banca Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o che si sono modificati o se tali rischi abbiano un impatto sul rapporto rischio/beneficio.

2. L'AIFA per l'attività di identificazione del segnale su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto rischio/beneficio e per l'adozione delle misure di cui al comma 1, si avvale della collaborazione dei Centri regionali di farmacovigilanza in accordo con le linee guida di cui all'art. 15, comma 2.

3. L'AIFA e il titolare dell'AIC si scambiano reciproche informazioni, e le comunicano all'EMA, quando identificano rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto rischio/beneficio.



Art. 32.

Avvio della procedura d'urgenza

1. L'AIFA, se necessario, avvia la procedura di cui al presente articolo e di cui agli articoli 33 e 34, informando gli altri Stati membri, l'EMA, la Commissione europea, quando ritiene necessario un intervento urgente, a seguito della valutazione dei dati connessi alle attività di farmacovigilanza, in uno qualsiasi dei seguenti casi:

a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) se intende vietare la commercializzazione di un medicinale;

c) se intende negare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;

d) se il titolare dell'autorizzazione comunica all'AIFA medesima che, per motivi di sicurezza, ha interrotto la commercializzazione di un medicinale, ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione, o intende farlo, ovvero non ha richiesto il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. L'AIFA informa gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione, se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni di un medicinale, a seguito della valutazione dei dati connessi alle attività di farmacovigilanza indicando l'azione considerata e i relativi motivi.

3. Qualora la procedura prevista dal presente articolo e dagli articoli 33 e 34 non sia avviata, per i medicinali autorizzati ai sensi delle procedure di cui al titolo III, capo V del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni, il caso è portato all'attenzione del gruppo di coordinamento di cui all'art. 27 della direttiva 2001/83/CE.

4. Nei casi in cui siano coinvolti interessi dell'Unione si applica l'art. 10 del presente decreto.

5. Quando è avviata la procedura prevista dal presente articolo e dagli articoli 33 e 34 e l'EMA comunica all'AIFA di aver verificato che il medicinale in questione è autorizzato in più di uno Stato membro, si applicano le procedure di cui agli articoli 33 e 34 del presente decreto.

6. Se dalla verifica comunicata dall'EMA risulta che il medicinale è autorizzato soltanto in Italia, l'AIFA adotta i provvedimenti di competenza e ne informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. L'AIFA adempie tempestivamente alla eventuale richiesta della Commissione europea, formulata nel corso delle procedure di cui al presente articolo e dagli articoli 33 e 34, di adottare immediati provvedimenti temporanei sui medicinali oggetto della procedura.

8. Le informazioni di cui al presente articolo possono riguardare singoli medicinali o un gruppo di medicinali o una classe terapeutica.

9. Quando comunica le informazioni di cui al presente articolo, l'AIFA mette a disposizione dell'EMA tutte le informazioni scientifiche di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Art. 33.

Comunicazioni pubbliche sui portali web dell'avvio della procedura d'urgenza

1. Nell'ipotesi prevista dall'art. 32, commi 1 e 2, o in caso di analogo avvio della procedura da parte dell'EMA o di altro Stato membro, l'AIFA può dare notizia dell'avvio della procedura sul proprio portale web.

2. Il comunicato pubblicato sul portale web ai sensi del comma 1, specifica la problematica sottoposta all'EMA e i prodotti medicinali e, se del caso, le sostanze attive coinvolti. Contiene inoltre informazioni sui diritti dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, degli operatori sanitari e del pubblico di presentare all'EMA informazioni pertinenti alla procedura e sulle modalità di presentazione di dette informazioni.

3. Se il titolare di AIC o un'altra persona intendono presentare informazioni pertinenti all'oggetto della procedura che contengono dati riservati possono chiedere il permesso di trasmettere tali dati al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza nel corso di un'audizione non pubblica, dandone comunicazione all'AIFA.

Art. 34.

Regolamentazione della procedura d'urgenza

1. Se a conclusione della procedura disciplinata dagli articoli 107-*decies*, 107-*undecies* e 107-*duodecies* della direttiva 2001/83/CE, in cui non è compresa alcuna autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1, titolo II, del regolamento (CE) n. 726/2004, è raggiunto tra gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento un accordo all'unanimità sull'azione da adottare, l'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'AIC sottoposto alla procedura, secondo i tempi di attuazione stabiliti nell'accordo.

2. Se si raggiunge un accordo all'unanimità su una variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprensiva di un riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati secondo i tempi di attuazione stabiliti.

3. Se non si raggiunge un accordo all'unanimità l'AIFA dà attuazione alla decisione adottata dalla Commissione a conclusione della procedura entro 30 giorni dalla notifica della decisione medesima.

4. Se la procedura disciplinata dagli articoli 107-*decies*, 107-*undecies* e 107-*duodecies* della direttiva 2001/83/CE, comprende almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, l'AIFA dà attuazione alla decisione adottata dalla Commissione sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano a conclusione della procedura entro 30 giorni dalla notifica della decisione medesima.



Art. 35.

Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Il presente articolo, nonché gli articoli 36, 37, 38 e 39 si applicano agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione condotti sul territorio nazionale avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'AIC su base volontaria oppure in conformità ad obblighi imposti ai sensi degli articoli 5 e 6, che riguardano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari. Sono comunque fatte salve le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione.

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

3. Per la partecipazione agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione, agli operatori sanitari spetta esclusivamente il rimborso delle spese sostenute e una indennità compensativa del tempo impiegato che sono gestiti per il tramite dell'amministrazione di riferimento del centro clinico.

4. Il titolare dell'AIC presenta all'AIFA il protocollo e le relazioni di avanzamento dello studio.

5. Il titolare dell'AIC trasmette la relazione finale all'AIFA e alle autorità competenti degli altri Stati membri in cui lo studio è stato condotto entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati.

6. Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'AIC effettua un monitoraggio dei dati emersi e ne esamina le conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione. Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale è comunicata all'AIFA, ai sensi dell'art. 7. Tale obbligo non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'AIC mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'art. 25.

7. Gli articoli da 36 a 39 si applicano esclusivamente agli studi di cui al comma 1, che sono effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma degli articoli 5 o 6.

8. L'AIFA può definire apposite procedure per l'attuazione delle disposizioni del presente articolo.

9. Gli studi di cui al comma 1 sono notificati per il tramite del Registro degli Studi Osservazionali già operante presso l'AIFA.

Art. 36.

Protocollo degli studi

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, di cui all'art. 46 della direttiva 2001/83/CE ad eccezione degli studi che si svolgono solo in territorio italiano. Per tali studi il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo all'AIFA, che stabilisce lo studio ai sensi dell'art. 6.

2. Entro sessanta giorni dalla presentazione della bozza di protocollo l'AIFA, o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza a seconda dei casi, rilascia:

a) una lettera di approvazione della bozza di protocollo;

b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione, nei casi seguenti:

1) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;

2) qualora ritenga che il disegno dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi;

c) una lettera che notifica al titolare dell'AIC che lo studio è una sperimentazione clinica rientrante nell'ambito d'applicazione del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni.

3. Lo studio inizia quando è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'AIFA o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

4. Se è stata rilasciata da parte del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza una lettera di approvazione ai sensi del comma 2, lettera a), il titolare dell'autorizzazione trasmette il protocollo alle autorità competenti degli Stati membri in cui si dovrà svolgere lo studio.

5. Lo studio in Italia è condotto dal titolare dall'AIC sulla base del protocollo approvato secondo le modalità per la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci definite dall'AIFA.

Art. 37.

Modifiche del protocollo

1. Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo vanno presentate, prima della loro applicazione, all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi. L'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'AIC la propria approvazione od obiezione. Il titolare dell'AIC ne informa gli altri Stati membri in cui lo studio è eventualmente condotto.

Art. 38.

Rapporto finale degli studi

1. Dopo la conclusione dello studio un rapporto finale sul medesimo è presentato all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati, a meno che l'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione valuta se i risultati dello studio hanno un impatto sulle condizioni dell'AIC e, se necessario, presenta all'AIFA, e alle autorità nazionali competenti, una domanda di variazione dell'AIC medesima.

3. Unitamente al rapporto finale dello studio, il titolare dell'AIC presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.



Art. 39.

Modifiche dell'AIC a seguito degli studi

1. Quando il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta una raccomandazione per la variazione, sospensione o revoca dell'AIC per un medicinale autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA concorda con gli altri Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento una posizione sulla questione che tiene conto della raccomandazione e include le scadenze per l'attuazione della posizione concordata.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare all'unanimità, l'AIFA adotta i provvedimenti necessari per modificare, sospendere o revocare l'AIC in questione, secondo le scadenze stabilite nell'accordo. Se è raggiunto un accordo sulla variazione, il titolare dell'autorizzazione presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le scadenze di attuazione stabilite. L'accordo è pubblicato sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'art. 26 del regolamento (CE) n. 726/2004 e sul portale dell'AIFA.

3. Se non si raggiunge un accordo all'unanimità, l'AIFA si conforma alla decisione adottata dalla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.

4. Le disposizioni di cui ai commi 1, 2 e 3 si applicano quando il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'autorizzazione, adotta raccomandazioni sull'AIC, ai sensi dell'art. 107-octodecies della direttiva 2001/83/CE.

Art. 40.

Armonizzazione delle attività di farmacovigilanza

1. L'AIFA si adegua alle misure di armonizzazione delle attività di farmacovigilanza adottate dalla Commissione europea ai sensi dell'art. 108 della direttiva 2001/83/CE.

Art. 41.

Norme di buona pratica di farmacovigilanza

1. Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione, l'AIFA coopera con l'EMA e le altre parti interessate nell'elaborazione di:

a) linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

b) linee guida scientifiche per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Art. 42.

Accertamenti sull'osservanza delle norme di farmacovigilanza

1. In cooperazione con l'EMA, l'AIFA assicura con ispezioni, se necessario anche senza preavviso, che le disposizioni del presente decreto siano rispettate. Le ispezioni possono riguardare i locali, le registrazioni, i documenti e il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'AIC o di terzi incaricati dallo stesso titolare di realizzare le attività di cui al presente decreto. La cooperazione con l'EMA consiste in scambi di informazioni sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono state condotte. L'AIFA coopera con le autorità competenti degli altri Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei Paesi terzi.

2. Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige una relazione in cui si riporta se il titolare di AIC o i terzi incaricati dallo stesso titolare rispettano le disposizioni di cui al presente decreto. L'AIFA trasmette il verbale alle strutture ispezionate che possono fornire le proprie osservazioni, prima che il verbale sia adottato. Se l'ispezione accerta che il titolare dell'AIC non opera in conformità al sistema di farmacovigilanza come descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e nel presente decreto, l'AIFA richiama l'attenzione del titolare dell'AIC su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni. In tal caso l'AIFA informa gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione europea. Su richiesta motivata, l'AIFA trasmette il verbale in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'EMA.

3. Alle ispezioni previste dal presente articolo, si applica quanto disposto dai commi 13 e 14 dell'art. 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni.

Art. 43.

Revoca della AIC per motivi di farmacovigilanza

1. La revoca dell'AIC, che comporta il definitivo ritiro dal commercio del medicinale, è disposta quando, a motivato giudizio dell'AIFA:

- a) il medicinale è nocivo;
- b) il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato;
- c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole;
- d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

2. L'AIFA, per un medicinale la cui commercializzazione è stata vietata o che è stato ritirato dal mercato a norma dei commi 1 e 2 e dell'art. 24, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio, può consentire la commercializzazione del medicinale a pazienti già in cura con il medicinale.

3. L'AIC può essere revocata anche qualora si riscontri che le informazioni presenti nella domanda a norma degli articoli 8, 10 o 14 sono errate o non sono state modificate a norma dell'art. 34, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 5, o 3, o dell'art. 33 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive mo-



dificazioni, o non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, nonché nei casi in cui le sperimentazioni presentate a supporto della richiesta di AIC siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida delle norme di buona pratica clinica fissati dalla normativa comunitaria.

Art. 44.

Obblighi di comunicazione all'interno della comunità

1. Su richiesta dell'autorità competente di uno Stato membro che intende commercializzare, per validi motivi di salute pubblica, un medicinale ivi non autorizzato, l'AIFA fornisce, entro trenta giorni dalla richiesta, una copia del rapporto di valutazione di cui all'art. 4 e dell'AIC in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione, autorizzato sul territorio nazionale.

Art. 45.

Disposizioni transitorie

1. L'obbligo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tenere aggiornato e mettere a disposizione, su richiesta, un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza per uno o più medicinali di cui all'art. 17, si applica alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012 o a decorrere, a seconda della prima data utile:

a) dalla data in cui sono rinnovate tali autorizzazioni all'immissione in commercio;

b) dal 21 luglio 2015.

2. La procedura di cui agli articoli da 35 a 39 si applica solo agli studi avviati dopo il 21 luglio 2012.

3. L'obbligo di trasmissione, in formato elettronico, da parte del titolare dell'AIC delle informazioni sulle sospette reazioni avverse alla banca dati Eudravigilance, di cui all'art. 23, commi 4 e 5, decorre dopo sei mesi dalla data in cui l'EMA ha annunciato le funzionalità della banca dati.

4. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio riferiscono alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, entro i quindici giorni solari successivi al giorno in cui il titolare interessato è venuto a conoscenza dell'evento, tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nel territorio nazionale, e all'EMA tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nel territorio di un Paese terzo e, se è fatta richiesta, alle autorità competenti degli Stati membri in cui il medicinale è autorizzato.

5. Fino a quando l'EMA non potrà assicurare le funzionalità della banca dati Eudravigilance di cui all'art. 24 del regolamento (CE) n. 726/2004, modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010, l'AIFA può imporre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di

trasmettere le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano sul territorio nazionale, entro novanta giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato è venuto a conoscenza della reazione avversa.

6. Durante questo periodo, l'AIFA trasmette alla Banca dati Eudravigilance sollecitamente e in ogni caso entro 15 giorni dalla notifica, le segnalazioni di cui al comma 4 relative alle reazioni avverse che si sono verificati sul territorio nazionale.

7. L'obbligo di trasmissione all'EMA, da parte del titolare dell'AIC, dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'art. 25, comma 1, si applica dodici mesi dopo che l'EMA ha annunciato le funzionalità dell'archivio. Fino a quando l'EMA non sarà in grado di assicurare le funzionalità concordate per l'archiviazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a tutti gli Stati membri in cui il medicinale è stato autorizzato.

8. Al fine di dare applicazione al disposto di cui ai commi 3 e 7 l'AIFA pubblica sulla *Gazzetta Ufficiale* un comunicato che riporta la data in cui l'EMA ha annunciato l'inizio delle funzionalità della Banca dati Eudravigilance.

Il presente decreto sarà inviato agli organi di controllo per la registrazione

Roma, 30 aprile 2015

Il Ministro della salute

LORENZIN

*Il Sottosegretario di Stato
alla Presidenza del Consiglio dei ministri
con delega alle politiche europee*
GOZI

*Il Ministro degli affari esteri
e della cooperazione internazionale*
GENTILONI SILVERI

*Il Ministro
dello sviluppo economico*
GUIDI

*Il Ministro
dell'economia e delle finanze*
PADOAN

Registrato alla Corte dei conti il 5 giugno 2015

Ufficio controllo atti MIUR, MIBAC, Min. salute e Min. lavoro e politiche sociali Reg.ne Prev. n. 2376

15A04666

