



COMMISSIONE EUROPEA
DIREZIONE
GENERALE
DELLA
SALUTE E
DELLA
SICUREZZA
ALIMENTARE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Rev 04, 1° febbraio 2019

Domande e risposte sul recesso del Regno Unito dall'Unione europea per quanto riguarda i medicinali per uso umano e veterinario nel quadro della procedura centralizzata

Questo elenco di domande e risposte integra l'*Avviso ai portatori di interessi - Recesso del Regno Unito e norme unionali sui medicinali per uso umano e veterinario*¹.

(NUOVO) Questo elenco di domande e risposte si applica qualora il 30 marzo 2019 ("la data del recesso") il Regno Unito diventi un paese terzo senza un accordo di recesso e quindi senza il periodo di transizione previsto nel progetto di accordo di recesso.

Il presente elenco è stato elaborato congiuntamente dalla direzione generale della Salute e della sicurezza alimentare della Commissione europea e dall'EMA. Questa versione costituisce un aggiornamento dell'elenco di domande e risposte originariamente pubblicato il 31 maggio 2017 come successivamente modificato e sostituisce tutte le versioni precedenti. I nuovi contenuti aggiunti nella presente "Rev. 04" sono contraddistinti dall'indicazione "**NUOVO**". È possibile che le domande e risposte subiscano ulteriori aggiornamenti e integrazioni in futuro. Le raccomandazioni riportate di seguito si applicano sia ai medicinali per uso umano che a quelli per uso veterinario, salvo diversa indicazione nel titolo della domanda.

1. Che fare se sono un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio stabilito nel Regno Unito?

In conformità all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004 il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere stabilito nell'Unione. Tramite l'accordo SEE questa disposizione è estesa fino a comprendere anche la Norvegia, l'Islanda e il Liechtenstein.

Per i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà quindi normalmente trasferire la propria autorizzazione all'immissione in commercio a un titolare stabilito nell'Unione (nel SEE) [cfr. il regolamento (CE) n. 2141/96 della Commissione e le [domande e risposte dell'EMA sul trasferimento](#)]. Questo

¹ https://ec.europa.eu/info/brexit/brexit-preparedness/preparedness-notice_it#sante.

comporta che al destinatario della decisione di autorizzazione all'immissione in commercio subentra il nuovo destinatario. Il trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere integralmente completato e attuato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il 30 marzo 2019.

1 a. Che fare se sono un richiedente stabilito nel Regno Unito?

Il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere stabilito nell'Unione (nel SEE). Di conseguenza, per quanto riguarda le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali la decisione della Commissione è prevista dopo il 29 marzo 2019, entro il 30 marzo 2019 ai richiedenti stabiliti nel Regno Unito dovrà subentrare un richiedente non del Regno Unito stabilito nell'Unione (nel SEE). Si raccomanda vivamente ai richiedenti stabiliti nel Regno Unito di provvedere se possibile a tale variazione prima di presentare la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Che fare se sono il titolare di una qualifica di medicinale orfano e sono stabilito nel Regno Unito? (*medicinali per uso umano*)

In conformità all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 141/2000 lo sponsor di una qualifica di medicinale orfano deve essere stabilito nell'Unione (nel SEE).

Per quanto riguarda i medicinali orfani, il titolare dovrà pertanto trasferire la relativa qualifica a un titolare stabilito nell'Unione (nel SEE) (cfr. il [promemoria per gli sponsor che chiedono il trasferimento della qualifica di medicinali orfani](#) e il corrispondente modello) o spostare il proprio luogo di stabilimento in uno Stato membro dell'Unione (o del SEE), presentando la relativa documentazione tramite la procedura di modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare della qualifica di medicinale orfano a condizione che il soggetto giuridico rimanga lo stesso [cfr. il documento "Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another" (Orientamenti relativi al formato e al contenuto delle domande di assegnazione della qualifica di medicinali orfani e al trasferimento delle qualifiche da uno sponsor a un altro), 27.3.2014].

3. Che fare se sono una società del Regno Unito il cui medicinale ha la qualifica di MUMS (medicinale destinato a usi o specie minori) o di medicinale a mercato limitato? (*medicinali veterinari*)

In conformità all'articolo 79 del regolamento (CE) n. 726/2004, il consiglio di amministrazione dell'agenzia europea per i medicinali adotta le necessarie misure al fine di assistere le società nella presentazione delle loro domande in caso di medicinali veterinari a mercato limitato o se si tratta di medicinali veterinari atti a trattare malattie a distribuzione regionale. Scopo di tale attività è assistere i richiedenti delle autorizzazioni all'immissione in commercio, che secondo le norme generali devono essere stabiliti nell'Unione (nel SEE) (cfr. la domanda 1a).

Se il promotore/richiedente è stabilito nel Regno Unito, gli incentivi forniti per i MUMS sulla base dell'articolo 79 del regolamento (CE) n. 726/2004 non sono più applicabili dopo la data del recesso del Regno Unito dall'Unione, poiché i promotori/richiedenti stabiliti in un paese terzo non possono chiedere e ottenere una qualifica di medicinale MUMS o a mercato limitato nell'Unione (nel SEE). Ciononostante, la qualifica di medicinale MUMS o a mercato limitato è collegata al medicinale o all'indicazione ed è pertanto trasferibile insieme al medicinale.

Per il riconoscimento formale del trasferimento, l'EMA esige una lettera del promotore/richiedente originario in cui si informi ufficialmente l'EMA del trasferimento del medicinale in questione e della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato dal promotore/richiedente originario a un promotore/richiedente stabilito nell'Unione (nel SEE). La lettera deve riportare il numero di riferimento della lettera in cui è comunicato l'esito della domanda di qualifica MUMS e che attesta l'assegnazione di tale qualifica.

Per i medicinali veterinari MUMS/a mercato limitato già autorizzati è importante notare che il trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio non comprende il trasferimento della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato, perché il trasferimento della qualifica segue una

procedura diversa: pertanto, per i medicinali veterinari MUMS/a mercato limitato autorizzati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve trasferire l'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. la domanda "Che fare se sono il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio stabilito nel Regno Unito?", medicinali per uso sia umano sia veterinario) e separatamente la qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato (vedere sopra). Il trasferimento della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato non incide sul periodo di validità di cinque anni della qualifica.

4. Che fare se il mio responsabile qualificato per la farmacovigilanza risiede ed esercita le sue funzioni nel Regno Unito?

In conformità all'articolo 8 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 74 della direttiva 2001/82/CE, il responsabile qualificato per la farmacovigilanza deve risiedere ed esercitare le sue funzioni in uno Stato membro dell'Unione (del SEE). Il responsabile qualificato dovrà pertanto modificare il luogo di residenza ed esercitare le sue funzioni nell'Unione (nel SEE); in alternativa sarà necessario designare un nuovo responsabile qualificato che risieda ed eserciti le sue funzioni nell'Unione (nel SEE). Per quanto riguarda i medicinali per uso umano, le modifiche relative al responsabile qualificato per la farmacovigilanza, compresi i suoi recapiti (numeri di telefono e di fax, indirizzo postale ed e-mail), possono essere aggiornate soltanto attraverso la banca dati di cui all'articolo 57 (senza che sia necessaria una variazione) (cfr. gli orientamenti per le variazioni C.I.8). Per quanto riguarda i medicinali veterinari, le modifiche dovrebbero essere aggiornate mediante una variazione [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto C.I.9].

5. Che fare se il mio fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (FRSF) è conservato nel Regno Unito? (*medicinali per uso umano*)

In conformità al regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione l'FRSF è conservato nell'Unione (nel SEE). L'autorità di sorveglianza per la farmacovigilanza è l'autorità competente dello Stato membro in cui si trova il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà pertanto modificare l'ubicazione dell'FRSF trasferendolo in uno Stato membro all'interno dell'Unione (del SEE). Le modifiche dell'ubicazione dell'FRSF (via, città, codice postale, paese) possono essere aggiornate soltanto attraverso la banca dati di cui all'articolo 57 (senza che sia necessaria una variazione) [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto C.I.8].

6. Che fare se il sito di fabbricazione della sostanza attiva è situato nel Regno Unito?

A partire dalla data del recesso del Regno Unito dall'Unione le sostanze attive fabbricate nel Regno Unito saranno considerate sostanze attive importate.

Le direttive 2001/83/CE e 2001/82/CE stabiliscono che i titolari dell'autorizzazione di fabbricazione sono obbligati a utilizzare come materie prime solo sostanze attive fabbricate secondo le linee direttrici dettagliate sulle buone prassi di fabbricazione (GMP) delle materie prime.

Inoltre, a norma dell'articolo 46 ter, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, le sostanze attive per i medicinali per uso umano sono importate nell'Unione (nel SEE) se, tra le altre condizioni, sono accompagnate da una conferma scritta da parte dell'autorità competente del paese terzo esportatore attestante, per quanto riguarda l'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata, che gli standard di buone prassi di fabbricazione e di controllo dell'impianto sono equivalenti a quelli dell'Unione (del SEE).

7. Che fare se il sito di fabbricazione del prodotto finito è situato nel Regno Unito?

A partire dalla data del recesso del Regno Unito dall'Unione i medicinali fabbricati nel Regno Unito saranno considerati medicinali importati.

Le autorità competenti dell'Unione (del SEE) devono garantire che l'**importazione** di medicinali nel loro territorio sia subordinata a un'autorizzazione a norma dell'articolo 40, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 44, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE. L'autorizzazione è concessa se sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 41 e 42 della direttiva 2001/83/CE e di cui agli articoli 45 e 46 della direttiva 2001/82/CE [ad es. disponibilità di una persona qualificata all'interno dell'Unione (del SEE), ispezioni GMP].

Per quanto riguarda i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà quindi specificare un importatore autorizzato stabilito nell'Unione (nel SEE) e comunicare la corrispondente variazione [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto B.II.b.2].

Inoltre, a norma dell'articolo 51, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 55, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/82/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve specificare un sito di **controllo dei lotti** nell'Unione (nel SEE) in cui ogni lotto di fabbricazione all'atto dell'importazione possa essere oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà modificare l'ubicazione del suo attuale sito di controllo dei lotti con sede nel Regno Unito a favore di un sito stabilito nell'Unione (nel SEE) e comunicare la corrispondente variazione [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto B.II.b.2].

8. Che fare se il mio sito di rilascio dei lotti è ubicato nel Regno Unito?

In conformità all'articolo 51, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 55, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, la persona qualificata del titolare dell'autorizzazione di fabbricazione e importazione è incaricata di attestare che ogni lotto di medicinali destinati ad essere immessi sul mercato del SEE sia stato fabbricato secondo i requisiti GMP dell'Unione e nel rispetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il sito di rilascio dei lotti deve essere ubicato nell'Unione (nel SEE).

Per quanto riguarda i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà quindi trasferire il suo attuale sito di **rilascio dei lotti** con sede nel Regno Unito stabilendolo nell'Unione (nel SEE) e comunicare la corrispondente variazione [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto B.II.b.2].

9. Le PMI con sede nel Regno Unito avranno ancora accesso all'assistenza finanziaria e amministrativa in conformità al regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione ("regolamento PMI")?

Per poter beneficiare di un'assistenza finanziaria e amministrativa le società devono essere stabilite nell'Unione (nel SEE) e corrispondere alla definizione di PMI.

A partire dalla data del recesso del Regno Unito dall'Unione, gli orientamenti per le società con sede fuori dal SEE si applicheranno anche alle società con sede nel Regno Unito:

- per richiedere lo status di PMI solo dopo che la società abbia stabilito un soggetto giuridico nell'Unione (nel SEE). Come prova dello stabilimento, l'ufficio PMI esige una copia dell'atto costitutivo nel registro commerciale delle imprese. In questo caso la dichiarazione PMI può essere presentata per conto della controllata appena stabilita e contenere le informazioni relative alla società madre da dichiarare;
- per beneficiare indirettamente degli incentivi per le PMI mediante una società di consulenza alle PMI in materia di regolamentazione stabilita nell'Unione (nel SEE). Le società di consulenza alle PMI in materia di regolamentazione possono chiedere di beneficiare delle disposizioni del regolamento sulle PMI per conto di clienti con sede fuori dal SEE solo se sia esse sia il cliente soddisfano i criteri applicabili alle PMI (ossia non superino la soglia finanziaria e il numero di effettivi). In questo caso devono presentare dichiarazioni PMI sia la società di consulenza in materia di regolamentazione sia la società con sede fuori dal SEE. In caso di esito positivo, la

società di consulenza in materia di regolamentazione riceve una notifica PMI e la società con sede fuori dal SEE è menzionata in un allegato a tale notifica come società cliente PMI. Una società di consulenza alle PMI in materia di regolamentazione non può essere considerata ammissibile se agisce per conto di clienti che non sono PMI, in quanto ciò sarebbe contrario agli obiettivi del regolamento sulle PMI.

Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito web dell'EMA ([link](#)) e nella guida dell'utente per le PMI ([link](#)).

10. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla mia autorizzazione, o domanda di autorizzazione, all'immissione in commercio di un medicinale generico o ibrido basata su un prodotto di riferimento autorizzato nel Regno Unito?

Una domanda relativa a un medicinale generico o ibrido a norma dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 13 della direttiva 2001/82/CE fa riferimento alle informazioni contenute nel fascicolo di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato nell'Unione (nel SEE)².

Le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale generico/ibrido rilasciate prima del 30 marzo 2019 che si riferiscono a un medicinale di riferimento autorizzato dal Regno Unito rimangono valide.

Le domande relative a un medicinale generico/ibrido per cui l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà rilasciata dopo il 29 marzo 2019 dovrebbero riferirsi a un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato in uno Stato membro dell'UE a 27 o in uno Stato contraente del SEE^{3, 4}. Raccomandiamo ai richiedenti di tenere conto di questo aspetto già al momento della presentazione della domanda.

11. I medicinali utilizzati negli studi di bioequivalenza possono provenire dal Regno Unito?

In conformità all'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, il richiedente può presentare una domanda semplificata se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato nell'Unione o nel SEE per almeno otto anni. In conformità all'articolo 10, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/82/CE e all'articolo 13, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, per medicinale generico si intende un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità⁵.

² Cfr. anche il modulo elettronico di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sezione 1.4.2.2 o 1.4.3.2.

³ In questo modo viene anche facilitata la gestione del ciclo di vita del medicinale generico/ibrido nella fase successiva all'autorizzazione, ad esempio nel caso in cui vi sia la necessità di introdurre modifiche alle informazioni relative al medicinale di riferimento del SEE anche per i medicinali generici/ibridi.

⁴ La situazione (straordinaria) per cui un medicinale di riferimento è o è stato autorizzato solamente nel Regno Unito è descritta nel documento unionale "Position paper on Goods placed on the Market under Union law before the withdrawal date" (Documento di sintesi sulle merci immesse in commercio a norma del diritto dell'Unione prima della data del recesso) (nota 7): https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_en.

⁵ Cfr. anche il modulo elettronico di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sezione 1.4.2.3 o 1.4.3.3.

(NUOVO) Gli studi cardine (bioequivalenza, test di dissoluzione in vitro o studi di equivalenza terapeutica) che sono stati condotti con un medicinale proveniente dal Regno Unito possono essere utilizzati nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici/ibridi solo se l'autorizzazione all'immissione in commercio per tale domanda è rilasciata prima del 30 marzo 2019⁶.

12. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla mia autorizzazione, o domanda di autorizzazione, all'immissione in commercio di un medicinale biosimilare? (*medicinali per uso umano*)

Le considerazioni illustrate nelle domande 10 e 11 in relazione alla scelta del medicinale di riferimento si applicano anche ai medicinali biosimilari.

Si raccomanda di consultare il documento "Guideline on similar biological medicinal products" (Orientamenti sui medicinali biosimilari) per conoscere gli orientamenti scientifici disponibili nel caso in cui si intenda impiegare un medicinale comparatore autorizzato al di fuori del SEE (ossia una versione autorizzata al di fuori del SEE del medicinale di riferimento) per lo sviluppo di un medicinale biosimilare. I lotti di medicinali di riferimento rilasciati dal Regno Unito dopo il 29 marzo 2019 non saranno più considerati medicinali comparatori autorizzati nell'Unione (nel SEE).

13. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla nozione di "autorizzazione all'immissione in commercio globale"?

La nozione di "autorizzazione all'immissione in commercio globale" ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE comprende l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale e tutti gli sviluppi successivi del medicinale iniziale, a prescindere dalla loro procedura di autorizzazione, ossia la modifica o la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio⁷ distinta allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. All'autorizzazione all'immissione in commercio globale è collegato solo un periodo di tutela regolamentare dei dati⁸, che si applica sia ai dati relativi al medicinale iniziale⁹, sia ai dati presentati per i suoi sviluppi. Detto periodo inizia con il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale nell'Unione (nel SEE).

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 30 marzo 2019 dal Regno Unito possono continuare ad essere considerate come autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali.

⁶ In casi eccezionali in cui gli studi di bioequivalenza debbano essere utilizzati in domande nuove da presentare prima del 30 marzo 2019, e per cui tali studi di bioequivalenza siano già stati conclusi, i richiedenti possono eventualmente contattare l'autorità competente per illustrare le circostanze particolari della loro domanda, in modo da evitare un'inutile ripetizione degli studi negli esseri umani o negli animali. **(NUOVO)** Qualora gli studi di bioequivalenza siano stati condotti con un prodotto di riferimento proveniente dal Regno Unito prima del 30 marzo 2019 e tale prodotto sia identico al prodotto di riferimento dell'UE a 27 autorizzato mediante procedura centralizzata, procedura di mutuo riconoscimento o procedura decentrata sulla base dello stesso fascicolo, i richiedenti possono eventualmente contattare l'autorità competente per illustrare le circostanze particolari della loro domanda anche nei casi in cui la domanda non possa essere presentata prima del 30 marzo 2019, in modo da evitare un'inutile ripetizione degli studi negli esseri umani o negli animali.

⁷ [C-629/15P](#), punto 72.

⁸ [C-629/15P](#), punto 65.

⁹ Cfr. anche il modulo elettronico di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sezione 1.4.2.1 o 1.4.3.1.

14. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulle domande relative all'impiego ben consolidato nell'Unione?

In conformità all'articolo 10 bis della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 13 bis della direttiva 2001/82/CE è possibile sostituire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche con un riferimento dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata se può essere dimostrato che le sostanze attive del medicinale per l'indicazione terapeutica asserita e (nel caso dei medicinali veterinari) le specie bersaglio sono di impiego ben consolidato nell'Unione (nel SEE) da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza. A tale riguardo si applicano le disposizioni di cui all'allegato I della direttiva 2001/83/CE o all'allegato I della direttiva 2001/82/CE.

I dati provenienti dal Regno Unito e risalenti al periodo in cui esso è stato uno Stato membro dell'Unione possono essere utilizzati per dimostrare che le sostanze attive del medicinale per l'indicazione terapeutica asserita e (nel caso dei medicinali veterinari) le specie bersaglio sono di impiego ben consolidato nell'Unione (nel SEE) da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza.

15. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sui medicinali vegetali tradizionali (registrazione fondata sull'impiego tradizionale)? (medicinali per uso umano)

La procedura di registrazione fondata sull'impiego tradizionale consente di registrare medicinali vegetali senza dover presentare informazioni e documenti relativi a prove di sicurezza ed efficacia, purché vi siano prove sufficienti dell'impiego medicinale del prodotto per un periodo di almeno 30 anni, di cui almeno 15 anni nell'Unione (nel SEE).

I dati provenienti dal Regno Unito e risalenti al periodo in cui esso è stato uno Stato membro dell'Unione possono essere utilizzati per dimostrare che il prodotto ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno 15 anni nell'Unione (nel SEE).

16. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla prevalenza ai fini della qualifica di medicinale orfano? (medicinali per uso umano)

Per le domande di assegnazione o di mantenimento della qualifica di medicinale orfano presentate dopo il 29 marzo 2019, i pazienti nel Regno Unito non saranno più presi in considerazione nel calcolo della prevalenza della malattia ai fini del soddisfacimento del criterio relativo alla qualifica di medicinale orfano quale definito nel regolamento (CE) n. 141/2000, vale a dire un'affezione che colpisce non più di cinque individui su diecimila nell'Unione (nel SEE).

17. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sul rappresentante locale con sede nel Regno Unito, se designato anche per Stati membri diversi dal Regno Unito?

Il rappresentante locale indicato nelle informazioni sul prodotto deve avere sede nell'Unione (nel SEE). Pertanto, qualsiasi rappresentante locale situato nel Regno Unito e designato per Stati membri diversi dal Regno Unito dovrà essere sostituito con un rappresentante locale con sede nell'Unione (nel SEE).

Le corrispondenti modifiche dell'etichettatura e del foglietto illustrativo devono essere integralmente completate e attuate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio prima del 30 marzo 2019 mediante una procedura di regolamentazione relativa agli allegati (ad esempio variazione, rinnovo) o mediante una notifica ai sensi dell'articolo 61, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, oppure (nel caso dei medicinali veterinari) mediante una variazione di tipo IAIN [cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto C.II.6.a].

17 a. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sul rappresentante locale per il Regno Unito indicato nelle informazioni sul prodotto?

Dopo il 29 marzo 2019 la menzione del rappresentante locale per il Regno Unito nelle informazioni sul prodotto diventerà obsoleta.

La soppressione della menzione del rappresentante locale per il Regno Unito nelle informazioni sul prodotto dovrà essere effettuata nell'ambito di una futura procedura di regolamentazione relativa agli allegati (ad esempio variazione, rinnovo); ciò dovrebbe avvenire il prima possibile dopo il 29 marzo 2019.

18. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla clausola di decadenza?

In conformità all'articolo 24, paragrafi da 4 a 6, della direttiva 2001/83/CE, all'articolo 28, paragrafi da 4 a 6, della direttiva 2001/82/CE, all'articolo 14, paragrafi da 4 a 6, e all'articolo 39, paragrafi da 4 a 6, del regolamento (CE) n. 726/2004, qualsiasi autorizzazione non seguita dall'effettiva immissione in commercio del medicinale autorizzato nello Stato membro che l'ha rilasciata o sul mercato dell'Unione entro i tre anni successivi al rilascio decade. Se un medicinale autorizzato, in precedenza immesso in commercio nello Stato membro dell'autorizzazione o nell'Unione, non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi, l'autorizzazione per esso rilasciata decade.

Se un medicinale autorizzato mediante procedura centralizzata è stato commercializzato solo nel Regno Unito, per determinare l'applicabilità della clausola di decadenza del medicinale in questione sarà presa in considerazione l'immissione sul mercato del Regno Unito nel periodo in cui esso era ancora uno Stato membro dell'Unione. A questo proposito, se dopo il recesso del Regno Unito dall'Unione il medicinale non è immesso sul mercato di nessun altro degli Stati membri rimanenti, il periodo di tre anni per il calcolo della clausola di decadenza decorre dall'ultima data in cui il medicinale è stato immesso sul mercato del Regno Unito quando questo era ancora uno Stato membro dell'Unione.

19. Che fare se il mio prodotto è soggetto al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo (*Official Control Authority Batch Release, OCABR*) ed è attualmente testato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali nel Regno Unito?

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 82 della direttiva 2001/82/CE, gli Stati membri possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immunologico per uso umano o di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umano o di medicinali veterinari ad azione immunologica sottoponga al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso e/o del medicinale prima della sua immissione in circolazione. Questa procedura è nota come rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo (OCABR).

In conformità alla procedura amministrativa dell'Unione per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo¹⁰, prima dell'immissione sul mercato nell'Unione (nel SEE), i lotti di medicinali soggetti a test indipendenti dovrebbero ottenere un certificato di rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo comune a tutti gli Stati membri. Il certificato deve attestare che il lotto di medicinali è stato controllato e testato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali nell'Unione (nel SEE) in conformità a questa procedura e agli orientamenti per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo relativi al medicinale, come pure che il lotto soddisfa le specifiche approvate di cui alle pertinenti monografie della Farmacopea europea (Ph. Eur.) e alla pertinente autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i prodotti immessi in commercio a partire dalla data del recesso¹¹, la procedura OCABR non potrà più essere effettuata da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali situato nel Regno Unito, ma dovrà essere condotta da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali ubicato nell'Unione (nel SEE) o in un paese ufficialmente riconosciuto dall'Unione per il riconoscimento reciproco del rilascio dei lotti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà pertanto individuare un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali situato nell'Unione (nel SEE) per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo, oppure un partner ufficialmente riconosciuto (come indicato sopra) per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale. La Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute (DEQM) mette a disposizione dei fabbricanti che lo richiedono, all'indirizzo batchrelease@edqm.eu, un elenco dei laboratori ufficiali di controllo dei medicinali che possono essere in grado di fornire certificati OCABR dell'Unione per diversi prodotti.

19 a. A partire dalla data del recesso, posso importare un medicinale nell'Unione (SEE) sulla base di un certificato rilasciato prima della data del recesso dal laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali del Regno Unito? (NUOVO)

No. A partire dalla data del recesso, il mutuo riconoscimento del rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo (OCABR) cessa.

Ciononostante, al momento del rilascio di un certificato il laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di uno Stato membro dell'UE a 27 o del SEE può tenere conto del certificato rilasciato dal laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali del Regno Unito.

¹⁰ *Guideline for the administrative procedure to be followed by the competent OMCL authorities for the implementation of Directive 2001/83/EC Article 114 as amended by Directive 2004/27/EC* (Orientamenti per la procedura amministrativa da seguire da parte dei laboratori ufficiali di controllo dei medicinali competenti per l'attuazione dell'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE), disponibili all'indirizzo: <https://www.edqm.eu/en/batch-release-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives>.

¹¹ Per quanto riguarda le merci immesse sul mercato unionale *prima* della data del recesso, l'Unione si adopera per concordare soluzioni nell'accordo di recesso, d'intesa con il Regno Unito. I principi fondamentali della posizione dell'Unione relativa alle merci immesse sul mercato a norma del diritto dell'Unione prima della data del recesso sono disponibili al seguente indirizzo: https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_en. Il concetto di immissione sul mercato si riferisce a ogni singolo prodotto e non a un tipo di prodotto, indipendentemente dal fatto che sia stato prodotto in una singola unità o in serie.

19 b. La modifica del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per via del recesso del Regno Unito incide sulla validità del rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo effettuato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di uno Stato membro dell'UE a 27 o del SEE? (NUOVO)

No. L'OCABR effettuato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di uno Stato membro dell'UE a 27 o del SEE rimane valido anche in caso di modifica del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

20. Che fare se il mio prodotto è soggetto alla revisione ufficiale del protocollo dei lotti (*Official Batch Protocol Review, OBPR*) e la valutazione è effettuata da una autorità competente del Regno Unito? (*medicinali veterinari*)

A norma dell'articolo 81 della direttiva 2001/82/CE, gli Stati membri possono richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare alle autorità competenti copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata in conformità dell'articolo 55 della direttiva 2001/82/CE al fine di verificare che i controlli siano stati effettuati in base ai metodi adottati per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa procedura è nota come revisione ufficiale del protocollo dei lotti e può essere condotta da un'autorità competente di controllo nell'Unione (nel SEE) o in un paese ufficialmente riconosciuto dall'Unione per il riconoscimento reciproco del rilascio dei lotti (ad es. la Svizzera).

Per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio a partire dalla data del recesso¹², questa procedura non potrà più essere effettuata da un'autorità competente del Regno Unito. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà pertanto individuare un'autorità competente situata nell'Unione (nel SEE), oppure un partner ufficialmente riconosciuto (come indicato sopra) per la revisione ufficiale del protocollo dei lotti.

21. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sullo stato delle osservazioni formulate in esito alle ispezioni dell'autorità competente del Regno Unito?

Le osservazioni formulate in esito alle ispezioni, in particolare quelle volte a determinare la conformità alle buone prassi di fabbricazione, alla buona pratica clinica e agli obblighi di farmacovigilanza, condotte dall'autorità competente del Regno Unito prima del 30 marzo 2019 dovranno essere attuate dai soggetti sottoposti a ispezione conformemente alla legislazione applicabile, ossia la direttiva 2003/94/CE, il regolamento delegato (UE) n. 1252/2014 della Commissione e la direttiva 91/412/CEE per quanto concerne le buone prassi di fabbricazione, la direttiva 2001/20/CE e la direttiva 2005/28/CE della Commissione per quanto riguarda la buona pratica clinica e il regolamento (CE) n. 726/2004, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione per quanto riguarda gli obblighi di farmacovigilanza.

¹² Per quanto riguarda le merci immesse sul mercato unionale *prima* della data del recesso, l'Unione si adopera per concordare soluzioni nell'accordo di recesso, d'intesa con il Regno Unito. I principi fondamentali della posizione dell'Unione relativa alle merci immesse sul mercato a norma del diritto dell'Unione prima della data del recesso sono disponibili al seguente indirizzo: https://ec.europa.eu/commission/publications/position-paper-goods-placed-market-under-union-law-withdrawal-date_en. Il concetto di immissione sul mercato si riferisce a ogni singolo prodotto e non a un tipo di prodotto, indipendentemente dal fatto che sia stato prodotto in una singola unità o in serie.

22. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla certificazione CE dei dispositivi medici da parte degli organismi notificati del Regno Unito?

La questione è esaminata nell'[avviso della Commissione sul recesso del Regno Unito e sulle norme unionali nel settore dei prodotti industriali](#), che riguarda anche i dispositivi medici.

23. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sul parere scientifico del comitato per i medicinali per uso umano sulle sostanze medicinali accessorie incorporate nei dispositivi medici, richiesto dagli organismi notificati del Regno Unito?

In conformità all'articolo 1, paragrafo 4, della direttiva 93/42/CEE, i dispositivi comprendenti come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo sono valutati ed autorizzati in conformità della direttiva 93/42/CEE. A norma dell'allegato I della direttiva 93/42/CEE, per un dispositivo medico nuovo l'organismo notificato agisce come richiedente in una procedura di consultazione iniziale con l'EMA concernente il parere scientifico sulle sostanze medicinali accessorie incorporate nei dispositivi medici.

La normativa dell'Unione sui prodotti prevede che gli organismi notificati siano stabiliti in uno Stato membro e nominati dall'autorità di notifica di uno Stato membro.

Dalla data del recesso gli organismi notificati del Regno Unito perderanno lo status di organismi notificati dell'Unione. Non potranno più agire come richiedente in una procedura di consultazione iniziale con l'EMA e l'EMA non potrà rilasciare un parere scientifico per loro in quanto organismi notificati di un paese terzo.

24. In che modo il recesso del Regno Unito dall'Unione influisce sulla possibilità di commercializzare confezioni multipaese che comprendono il Regno Unito?

Le confezioni multipaese permettono di etichettare i medicinali in modo tale da poter essere immessi sul mercato di più Stati membri con lo stesso imballaggio. Questa possibilità è soggetta alle prescrizioni di cui al titolo V della direttiva 2001/83/CE o al titolo V della direttiva 2001/82/CE e prevede l'obbligo che il riassunto delle caratteristiche del prodotto sia uguale in tutti i mercati coinvolti.

(NUOVO) Gli articoli 57 e 62 della direttiva 2001/83/CE e gli articoli 58 e 63 della direttiva 2001/82/CE consentono agli Stati membri di esigere l'inclusione di alcune informazioni supplementari di etichettatura in una parte ben delimitata (la cosiddetta "blue box") a patto che siano rispettate tutte le condizioni rigorose per l'applicazione dell'articolo 57 o dell'articolo 62 della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 58 o dell'articolo 63 della direttiva 2001/82/CE.

In applicazione di queste disposizioni, le confezioni multipaese con il mercato del Regno Unito sono consentite solo se:

- le informazioni sul prodotto sono esattamente le stesse nel Regno Unito e nell'UE a 27 (nel SEE) e
- lo Stato membro ha autorizzato la presenza di informazioni supplementari nella "blue box". Queste informazioni supplementari devono limitarsi a fornire determinate informazioni amministrative.

In ogni caso l'etichettatura del prodotto e il foglietto illustrativo devono essere pienamente in linea con il riassunto delle caratteristiche del prodotto come autorizzato nell'Unione (nel SEE).

25. Che fare se le procedure da seguire in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza si svolgono nel Regno Unito?

In conformità all'articolo 2 del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, sono poste in essere procedure da seguire in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Poiché i compiti della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza devono essere svolti in uno Stato membro dell'Unione (del SEE), anche le procedure da seguire in sua assenza devono essere eseguite nell'Unione (nel SEE).

Se il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio si avvale dei servizi di un sostituto della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza nell'ambito delle procedure da seguire in assenza di tale persona qualificata, tali procedure devono garantire che il sostituto sia stabilito e svolga i suoi compiti nell'Unione (nel SEE).

Per i medicinali veterinari si rimanda alla guida pratica dell'EMA sulla Brexit.

26. Chi assume la responsabilità della sorveglianza dei siti di fabbricazione dei medicinali nei paesi terzi (e nel Regno Unito dopo la data del recesso) che in precedenza era effettuata dalle autorità del Regno Unito e quando sarà condotta la prossima ispezione GMP? (NUOVO)

A norma degli articoli 18 e 43 del regolamento (CE) n. 726/2004, nel caso di medicinali importati da paesi terzi le autorità di sorveglianza sono le autorità competenti dello Stato membro o degli Stati membri che hanno rilasciato all'importatore del medicinale in questione l'autorizzazione di cui rispettivamente all'articolo 40, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 44, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

A partire dalla data del recesso, le autorità del Regno Unito cesseranno di svolgere il ruolo di autorità di sorveglianza.

La nuova autorità di sorveglianza dell'Unione che assumerà la responsabilità della sorveglianza dei siti di fabbricazione situati nel Regno Unito e nei paesi terzi che in precedenza erano oggetto di ispezioni da parte del Regno Unito deciderà, secondo un approccio basato sul rischio, quando sarà necessaria un'ispezione del sito o dei siti interessati per confermare o riconfermare il rispetto delle GMP.

27. Dopo il 29 marzo 2019 posso continuare ad avvalermi di un sito di fabbricazione per il quale le autorità del Regno Unito hanno rilasciato un certificato GMP dell'Unione? (NUOVO)

Tutti i medicinali per uso umano e veterinario fabbricati o importati nell'Unione (nel SEE), compresi i medicinali destinati all'esportazione, devono essere prodotti conformemente ai principi e alle linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione^{13,14}. Al fabbricante viene rilasciato un certificato di buone prassi di fabbricazione ("certificato GMP") se dall'ispezione risulta che detto fabbricante rispetta i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa dell'Unione^{15,16}.

¹³ Direttiva 2003/94/CE della Commissione, considerando 1.

¹⁴ Direttiva 91/412/CEE della Commissione.

¹⁵ Direttiva 2001/83/CE, articolo 111, paragrafo 5.

¹⁶ Direttiva 2001/82/CE, articolo 80, paragrafo 5.

Sebbene per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio¹⁷ o l'importazione di un medicinale¹⁸ la normativa dell'Unione non imponga di dotarsi di un certificato GMP dell'Unione rilasciato da uno Stato membro, nella pratica i certificati GMP rilasciati dalle autorità competenti dell'Unione sono utilizzati per confermare il rispetto delle GMP dell'Unione nelle comunicazioni a norma di legge (ad esempio domande di autorizzazione all'immissione in commercio) e per le importazioni da paesi terzi. Per confermare che i siti di fabbricazione nei paesi terzi rispettano le GMP possono essere quindi utilizzati anche altri mezzi, sulla base di un approccio basato sul rischio (ad esempio tramite le informazioni delle autorità di regolamentazione dei paesi terzi sul rispetto delle buone prassi di fabbricazione). I certificati GMP rilasciati dall'autorità competente del Regno Unito prima del 30 marzo 2019 dovrebbero pertanto essere considerati come informazioni dell'autorità di regolamentazione del paese terzo sul rispetto delle buone prassi di fabbricazione.

28. Le informazioni sull'identificativo univoco caricate nell'archivio del Regno Unito tra il 9 febbraio 2019 e il 29 marzo 2019 saranno trasferite a un altro archivio dell'Unione? (medicinali per uso umano)(NUOVO)

L'articolo 33, paragrafo 1, del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione stabilisce che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio provvedono affinché gli identificativi univoci e le relative informazioni siano caricati nel sistema di archivi dell'Unione prima che il medicinale sia destinato alla vendita o alla distribuzione. Le informazioni caricate nella piattaforma dell'Unione o nell'archivio nazionale dovrebbero essere trasferite e conservate in tutti gli archivi nazionali o sovranazionali utilizzati sul territorio dello Stato membro o degli Stati membri in cui il medicinale è destinato a essere immesso sul mercato. Le informazioni sui medicinali immessi in commercio prima della data del recesso saranno quindi già presenti negli archivi nazionali dei paesi in cui il prodotto è destinato ad essere immesso sul mercato e non è necessario trasferire le informazioni dall'archivio del Regno Unito.

29. Le attività relative alle caratteristiche di sicurezza possono essere svolte nel Regno Unito? (medicinali per uso umano)(NUOVO)

Il fabbricante che appone le caratteristiche di sicurezza di cui agli articoli 14 e 15 del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione è quello che appone effettivamente sull'imballaggio l'identificativo univoco e il sistema di prevenzione delle manomissioni. Nessuna prescrizione impone che tale fabbricante debba essere situato nell'Unione (nel SEE). Tuttavia, se un fabbricante non è nell'Unione (nel SEE), è l'importatore a dover garantire che gli articoli 14 e 15 del regolamento delegato (UE) 2016/161 sono rispettati.

La persona qualificata presso il sito di rilascio dei lotti nell'Unione (nel SEE) dovrà assicurare che sull'imballaggio sono state apposte le caratteristiche di sicurezza (articolo 51, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE). Tale compito può essere delegato a personale adeguatamente formato o a terzi, come indicato nell'[allegato 16 delle linee direttrici dell'UE sulle GMP](#) (sezione 1.7). Per quanto riguarda i requisiti generali GMP per le attività esternalizzate, cfr. il [capitolo 7 delle linee direttrici dell'UE sulle GMP](#).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o la persona responsabile dell'immissione in commercio di medicinali che sono distribuiti/importati in parallelo) deve invece garantire che le informazioni sono caricate nel sistema di archivi. Il regolamento delegato (UE) 2016/161 non vieta ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio l'uso di subappalti o la delega a partner di on-boarding che agiscono per loro conto per i compiti relativi al caricamento dei dati. In ogni caso le infrastrutture, l'hardware e il software utilizzati per il caricamento dei dati

¹⁷ Articolo 8, paragrafo 3, lettera h bis), della direttiva 2001/83/CE.

¹⁸ Articolo 51, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, articolo 55, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/82/CE.

devono essere fisicamente situati nel SEE [cfr. la domanda 7.19 delle [Questions and Answers on Safety Features for Medicinal Products for Human Use \(Domande e risposte sulle caratteristiche di sicurezza dei medicinali per uso umano\)](#)].

30. A partire dalla data del recesso sarà ancora consentito il commercio parallelo di medicinali provenienti dal Regno Unito e forniti all'UE (a 27) o al SEE? (NUOVO)

Il commercio parallelo di medicinali nel mercato interno è possibile in particolare i) grazie alle norme del mercato interno per l'esaurimento dei diritti di marchio e ii) perché il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura dei medicinali sono identici, tranne che per la lingua utilizzata.

A partire dalla data del recesso, le norme per l'esaurimento dei diritti di marchio nell'Unione (nel SEE) cesseranno di applicarsi in relazione ai prodotti immessi sul mercato del Regno Unito. Nel tempo varieranno anche le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio¹⁹.

In termini pratici il commercio parallelo di medicinali provenienti dal Regno Unito non sarà di conseguenza più possibile a partire dalla data del recesso.

Dal punto di vista del diritto farmaceutico dell'Unione i medicinali provenienti dal Regno Unito e introdotti nel territorio dell'UE a 27 (del SEE) prima della data del recesso possono tuttavia continuare a circolare sul mercato dell'UE a 27 (del SEE) se autorizzati.

31. A partire dalla data del recesso, l'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 continueranno ad applicarsi al commercio parallelo dei medicinali provenienti dal Regno Unito? (NUOVO)

L'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 disciplinano la distribuzione di un medicinale autorizzato con procedura centralizzata da uno Stato membro a un altro da parte di una società farmaceutica indipendente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ("distribuzione parallela"; nel quadro di questa legislazione questa nozione va distinta da quella di "importazioni parallele" di medicinali autorizzati a livello nazionale). Non viene fatto riferimento all'esportazione o all'importazione del prodotto da paesi terzi. A partire dalla data del recesso, inoltre, le autorizzazioni centralizzate all'immissione in commercio non sono più valide nel Regno Unito. A partire dalla data del recesso, l'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 cesseranno di applicarsi ai medicinali provenienti dal Regno Unito ai fini della distribuzione parallela nell'UE a 27 (nel SEE). Si ricorda tuttavia che, come indicato nella precedente risposta, a partire dalla data del recesso non sarà comunque più possibile il commercio parallelo di medicinali provenienti dal Regno Unito.

32. A partire dalla data del recesso, rimangono valide le notifiche di distribuzione parallela a norma dell'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 per cui il Regno Unito è lo Stato membro di destinazione? (NUOVO)

L'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 disciplinano la provenienza dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata negli Stati membri e la loro distribuzione in altri Stati membri (da non confondere con le importazioni parallele di prodotti autorizzati a livello nazionale). Non viene fatto riferimento

¹⁹ Potrebbero inoltre essere introdotte norme nazionali sul commercio parallelo di medicinali con i paesi terzi.

all'esportazione o all'importazione del prodotto da paesi terzi. A partire dalla data del recesso, inoltre, le autorizzazioni centralizzate all'immissione in commercio non sono più valide nel Regno Unito. A partire dalla data del recesso le notifiche con il Regno Unito come unico paese di destinazione diventeranno pertanto obsolete, mentre le notifiche con più paesi di destinazione rimarranno valide per i paesi di destinazione dell'UE a 27.

33. A partire dalla data del recesso, rimangono valide le notifiche di distribuzione parallela a norma dell'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 per un distributore parallelo situato nel Regno Unito? (NUOVO)

L'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 disciplinano la provenienza dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata negli Stati membri e la loro distribuzione in altri Stati membri (da non confondere con le importazioni parallele di prodotti autorizzati a livello nazionale). Non viene fatto riferimento all'esportazione o all'importazione del prodotto da paesi terzi. A partire dalla data del recesso, inoltre, le autorizzazioni centralizzate all'immissione in commercio non sono più valide nel Regno Unito. A partire dalla data del recesso le notifiche ai distributori nel Regno Unito diventeranno pertanto obsolete.

Va osservato che non è previsto il trasferimento delle notifiche di distribuzione parallela a un altro soggetto e che una modifica dell'indirizzo è possibile solo nel caso in cui il soggetto giuridico resti lo stesso.

34. A partire dalla data del recesso rimangono valide le notifiche di distribuzione parallela a norma dell'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 con un sito di riconfezionamento situato nel Regno Unito? (NUOVO)

L'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 57, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 726/2004 disciplinano la provenienza dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata negli Stati membri e la loro distribuzione in altri Stati membri (da non confondere con le importazioni parallele di prodotti autorizzati a livello nazionale). Non viene fatto riferimento all'esportazione o all'importazione del prodotto da paesi terzi. A partire dalla data del recesso, affinché queste notifiche rimangano valide anche dopo tale data dovranno pertanto essere soppressi i siti del Regno Unito.

35. Che cosa cambierà per quanto riguarda gli obblighi di comunicazione a EudraVigilance delle relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici (ICSR) provenienti dal Regno Unito? (medicinali per uso umano)(NUOVO)

Conformemente all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, i **sospetti effetti collaterali negativi gravi** devono essere segnalati a prescindere dal fatto che si siano verificati nell'Unione (nel SEE) o in paesi terzi.

I sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si verificano nei paesi terzi non devono essere segnalati nell'Unione (nel SEE). A partire dalla data del recesso pertanto

- gli effetti collaterali negativi non gravi che si sono verificati nel Regno Unito prima della data del recesso devono essere segnalati;

- non è più obbligatorio trasmettere a EudraVigilance le relazioni relative a sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si sono verificati nel Regno Unito a partire dalla data del recesso.

Per i singoli casi provenienti dal Regno Unito e trasmessi a EudraVigilance prima della data del recesso, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceve informazioni nell'ambito del follow-up dopo la data del recesso, le informazioni dovrebbero continuare a essere trasmesse a EudraVigilance se sono di applicazione i criteri di trasmissione per i paesi terzi.

A partire dalla data del recesso le autorità del Regno Unito non avranno più accesso a EudraVigilance. Ricordiamo pertanto ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che dovranno trasmettere a EudraVigilance le informazioni che potrebbero ricevere dalle autorità del Regno Unito per i casi verificatisi nel Regno Unito, in conformità agli obblighi di trasmissione per i casi extra UE/SEE.

36. Quali ripercussioni avrà il recesso del Regno Unito sulle procedure di deferimento? (NUOVO)

Le procedure di deferimento in corso alla data del recesso proseguiranno il loro iter, a prescindere dallo Stato membro che ha attivato il deferimento, ad eccezione delle procedure di deferimento di mutuo riconoscimento o decentrate (MRP/DCP) relative a domande per cui il Regno Unito è lo Stato membro di riferimento²⁰.

A partire dalla data del recesso, formalmente i medicinali del Regno Unito non rientreranno più nelle procedure di deferimento dell'Unione. Di conseguenza, a partire dalla data del recesso le relazioni di valutazione non verranno più condivise con i titolari/richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali del Regno Unito cui prima si applicava la procedura di deferimento. Nel corso della valutazione si terrà però conto di tutti i dati presentati nella procedura di deferimento, anche di quelli trasmessi in relazione ai medicinali del Regno Unito prima della data del recesso.

I pareri scientifici emessi e le decisioni adottate dalla Commissione a partire dalla data del recesso non comprenderanno più i medicinali del Regno Unito. I destinatari della decisione della Commissione saranno unicamente gli Stati membri dell'UE a 27 (del SEE).

Le tariffe da riscuotere nel quadro dei deferimenti sono fissate alla data di inizio della procedura. Per i medicinali per uso umano, le tariffe per i deferimenti sulla base dei dati di farmacovigilanza sono calcolate in funzione dei prodotti autorizzati nell'Unione (nel SEE) (come registrati nella "banca dati di cui all'articolo 57") in quel determinato momento. Fino alla data del recesso sono compresi anche i medicinali approvati a livello nazionale del Regno Unito.

37. Come devo gestire, a partire dalla data del recesso, i dati provenienti dal Regno Unito nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza? (NUOVO)

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) dovrebbero contenere le sintesi cumulative e periodiche dei dati globali sulla sicurezza ottenuti da varie fonti in tutto il mondo. I pertinenti dati sulla sicurezza ottenuti da fonti del Regno Unito a partire dalla data del recesso dovrebbero pertanto continuare a essere inclusi negli PSUR secondo i requisiti usuali per i dati provenienti da paesi terzi.

²⁰ Come indicato al punto 1b delle [domande e risposte pubblicate dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e le procedure decentrate](#) (Medicinali per uso umano) e delle domande e risposte pubblicate dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e le procedure decentrate (Medicinali veterinari) (documento http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/CMDv_Website/Brexit/QAs_UK_withdrawal_from_EU_national_authorized_medicinal_products.pdf) in relazione alle procedure MRP/DCP per cui il Regno Unito è lo Stato membro di riferimento: per le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio, se la procedura non è stata completata prima del 30 marzo 2019 (ossia con accordo degli Stati membri interessati [...] o decisione della Commissione [...]) la procedura termina e il richiedente deve presentare una nuova domanda a un nuovo Stato membro di riferimento. Le procedure di deferimento MRP/DCP relative a domande per cui il Regno Unito è lo Stato membro di riferimento non proseguiranno più il loro iter dopo il 29 marzo 2019.

Per il calcolo dell'esposizione derivante dall'esperienza della commercializzazione per regione, i pazienti esposti nel Regno Unito fino alla data del recesso dovrebbero essere inclusi nella stima UE/SEE; successivamente, l'esposizione dei pazienti del Regno Unito dovrebbe essere considerata come facente parte delle regioni extra UE/SEE.

*Commissione europea
Direzione generale della Salute e della sicurezza alimentare*

Agenzia europea per i medicinali