



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



23 maggio 2012
EMA/228816/2012
Patient Health Protection

Domande e risposte sulle misure pratiche di transizione per l'applicazione della legislazione di farmacovigilanza

Introduzione

Questo documento di domande e risposte (di seguito denominato Q&A – *Question and Answer*) fornisce delle considerazioni pratiche relative alle fasi iniziali di applicazione della nuova legislazione di farmacovigilanza (Regolamento (EU) N. 1235/2010 e Direttiva 2010/84/EU).

Le Q&A si applicano a tutti i medicinali ad uso umano a prescindere dalla procedura di autorizzazione. Eventuali casi particolari dipendenti dalla procedura di autorizzazione (es. procedura centralizzata rispetto a procedura di mutuo riconoscimento/ decentrata o soltanto procedura nazionale) sono evidenziati quando appropriato.

Queste Q&A devono essere lette congiuntamente con le Q&A sulle misure di transizione pubblicate dalla Commissione europea.

Le domande e risposte in questo documento rappresentano il punto di vista dell'Agenzia Europea per i medicinali e degli Stati membri ed è stato oggetto di consultazione con la Commissione europea. In caso di dubbi si fa riferimento ai documenti normativi sopracitati, Direttiva e Regolamento, e inoltre al Regolamento di esecuzione della Commissione in fase di pubblicazione da parte della Commissione europea.

Questo documento fornisce una serie di domande e risposte per chiarire gli elementi procedurali correlati all'applicazione della nuova legislazione. Le domande sono organizzate nelle seguenti tematiche:

- Linee Guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza (GVP);
- Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (PSMF) e riassunto del sistema di farmacovigilanza;
- Piano di gestione del rischio (RMP);
- Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS);

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e elenco delle date di riferimento per l'Unione (EURD);
- Monitoraggio della letteratura;
- Informazioni sul prodotto e simbolo nero;
- Segnalazione delle sospette reazioni avverse (ADR) e gestione del segnale;
- Rinnovi.

Il Regolamento e la Direttiva come descritti sopra entrano in vigore rispettivamente il 2 luglio e il 21 luglio 2012. Pertanto le Q&A indicano 2/21 luglio 2012 quando si fa riferimento alle date delle domande di autorizzazione sia dei medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata (CAPs) sia dei medicinali autorizzati a livello nazionale (NAPs) compresi quelli autorizzati tramite procedura di mutuo riconoscimento e decentrata (MRP/DCP).

Questo documento sarà aggiornato con ulteriori chiarimenti con l'avanzamento dell'applicazione della nuova legislazione di farmacovigilanza.

Ulteriori domande sull'applicazione della nuova legislazione di farmacovigilanza che possono essere considerate utili da aggiungere a queste Q&A, prega possono essere inviate per email all'indirizzo di posta QandA-PV-legislation@ema.europa.eu. Non saranno fornite risposte personali ma le domande ricevute saranno riesaminate regolarmente e saranno le basi per eventuali aggiornamenti delle domande e risposte. Ciò non pregiudica qualsiasi richiesta formale di informazioni o documenti che le parti coinvolte possono rivolgere all'EMA.

Per quesiti relativi a specifici medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata, si consiglia ai richiedenti e ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (aic) di contattare il loro *Product Team Leader*, soprattutto per procedure regolatorie che inizieranno prima di luglio 2012 e continueranno dopo luglio 2012 e che possono quindi essere coinvolti dalla nuova legislazione.

Per quesiti relativi a specifici medicinali autorizzati tramite procedura MRP/DCP, si consiglia ai richiedenti e ai titolari aic di interfacciarsi con lo stato di riferimento (RMS). Per i medicinali autorizzati soltanto a livello nazionale, si consiglia ai richiedenti e ai titolari di aic di contattare le pertinenti Autorità nazionali competenti.

Alla fine di questo documento si trova una lista di abbreviazioni usati nei seguenti paragrafi.

1. Linee Guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza (GVP)

1.1. Dove posso trovare informazioni sulle GVP?

Al fine di supportare l'applicazione della nuova legislazione di farmacovigilanza, un nuovo set di linee guida per la conduzione della farmacovigilanza in EU è in via di sviluppo il quale, una volta adottato, sostituirà l'attuale Volume 9A delle regole che governano i medicinali in EU.

Per maggiori informazioni sulle GVP, si prega di far riferimento alle informazioni GVP sul [sito dell'EMA](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcdb1) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcdb1).

1.2. Il Volume 9A resterà in vigore dopo luglio 2012?

Con l'attuazione della legislazione di farmacovigilanza a luglio 2012, il Volume 9A sarà sostituito dalla linea guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza (GVP). Tuttavia, il GVP indicherà dove c'è un periodo di transizione per l'applicazione dei nuovi requisiti e/o dove non sono ancora disponibili i moduli GVP. Il Volume 9A rimane il documento di riferimento fino al termine del periodo di transizione o fino al momento in cui i moduli GVP non sono pubblicati come definitivi.

2. Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (PSMF) e riassunto del sistema di farmacovigilanza

2.1. Quando sarà obbligatorio introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza?

Dopo il 2 luglio 2012 (per i CAPs) e il 21 luglio 2012 (per i NAPs/MRP/DCP), è richiesto ai richiedenti/titolari di aic di includere un riassunto del sistema di farmacovigilanza dei titolari di aic.

- Al momento della presentazione di una iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio
- Per aic già esistenti, a seconda della prima data utile:
 - i. Al momento della presentazione della domanda di rinnovo dell'aic,
 - ii. Al momento del rinnovo annuale di un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni tramite procedura centralizzata,
 - iii. entro il 2/21 luglio 2015.

Questi requisiti si applicano a tutte le aic con o senza la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza (DDPS) nel dossier.

In accordo con le Q&A della Commissione sulle misure di transizione, per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e per le domande di rinnovo dell'aic ancora in corso al 2/21 luglio 2012, durante il corso della procedura di valutazione non vige l'obbligo di sostituire la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza (DDPS) con il riassunto del sistema di farmacovigilanza. In queste circostanze, il richiedente dell'aic può integrare le proprie domande durante la valutazione sotto certe condizioni (cfr domanda 2.2). Se la domanda non è aggiornata durante la valutazione, si applicano le stesse regole per le aic esistenti (cfr. domanda 2.2).

Il PSMF non è parte di un dossier di aic ed è mantenuto indipendentemente dall'aic. Deve essere permanentemente disponibile per le ispezioni e deve essere fornito entro 7 giorni se l'Autorità competente lo richiede.

2.2. E' possibile introdurre il PSMF prima della scadenza obbligatoria?

- **Per le iniziali domande di aic e per le domande di rinnovo di aic presentate prima del 2/21 luglio 2012 ma finalizzate dopo quella data.**

Su propria iniziativa, i richiedenti/titolari di aic possono sostituire dopo il 2/21 luglio 2012 nelle loro domande in corso la descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza con il nuovo riassunto del sistema di farmacovigilanza a patto che il PSMF sia conforme ai nuovi requisiti legali come disposto dal Regolamento di esecuzione della Commissione e come dettagliato nel modulo GVP, subito dopo la pubblicazione dei documenti definitivi.

Per ragioni pratiche per i CAPs, se i richiedenti/titolari di aic vogliono integrare le loro domande, l'EMA raccomanda fortemente le seguenti tempistiche per presentare il riassunto del sistema di farmacovigilanza:

- Per le domande di aic in corso,
 - al 121° giorno ovvero al momento delle risposte alla lista di domande o al più tardi entro il 181° giorno (risposte alla lista di domande *outstanding*)
- Per domande di rinnovo di aic in corso,
 - al momento delle risposte alla lista di domande (se presenti), se la tempistica lo permette, e previo accordo con l'EMA.

Per i NAPs/MRP/DCP, deve essere concordato con il RMS del mutuo riconoscimento e delle Procedure decentrate o con l'Autorità nazionale competente interessata in casi di domande per medicinali autorizzati solamente a livello nazionale.

- **Per le aic esistenti e approvate prima del 2/21 luglio 2012 e per le domande in corso al momento dell'applicazione che non sono state aggiornate durante la fase di valutazione**

Su base volontaria, i titolari di aic possono introdurre un riassunto del sistema di farmacovigilanza a uno stadio precoce nel periodo tra 2/21 Luglio 2012 e 2/21 luglio 2015 a condizione che il PSMF sia pienamente conforme con i nuovi requisiti legislativi come disposto dal Regolamento di esecuzione della Commissione e come dettagliato nel modulo GVP, subito dopo la pubblicazione dei documenti definitivi (cfr. 2.3 e 2.4).

Questo si applica anche alle autorizzazioni all'immissioni in commercio concesse dopo il 2/21 luglio 2012 ma per le quali le domande sono state presentate prima dell'applicazione della nuova legislazione e che non erano aggiornate ai nuovi requisiti durante la fase di valutazione.

2.3. Come è possibile introdurre il PSMF e il riassunto del sistema di farmacovigilanza in anticipo rispetto alla scadenza obbligatoria?

Al fine di introdurre, su base volontaria, il riassunto del sistema di farmacovigilanza a una esistente autorizzazione in commercio, il titolare dell'aic deve essere in grado di adeguarsi pienamente ai nuovi requisiti per la PSMF come disposto dal Regolamento di esecuzione della Commissione e come dettagliato nel modulo GVP. Al fine di aggiornare il dossier, è richiesto al titolare di AIC di fornire nel modulo 1.8.1 del dossier il riassunto del sistema di farmacovigilanza che deve comprendere gli elementi seguenti:

- certificazione del fatto che il richiedente dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- Stati membri nei quali la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza risiede e esercita le sue funzioni,
- informazioni per contattare la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX,
- riferimento al luogo in cui viene conservato il PSMF per il medicinale in questione.

Il richiedente/titolare dell'aic può unire questa informazione in una singola dichiarazione, firmata dal richiedente/titolare dell'aic e QPPV.

Al fine di introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza nell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'aic deve presentare una variazione. La classificazione della variazione sarà definita nella linea guida revisionata della classificazione delle variazioni. In attesa della pubblicazione della linea guida revisionata della classificazione delle variazioni, si anticipa che il tipo di variazioni sarà definito tramite una procedura di Articolo 5 in accordo con il Regolamento (EC) N. 1234/2008 e questo sarà realizzato entro luglio 2012.

2.4. Se la linea guida revisionata della classificazione delle variazioni non è ancora disponibile a luglio 2012, quale tipo di variazione deve essere presentata per includere il riassunto del sistema di farmacovigilanza?

In caso di variazioni *unforeseen* nella linea guida della classificazione delle variazioni, sia l'EMA sia il CMDh possono esprimere una raccomandazione sulla classificazione di una variazione "unforeseen" in accordo con l'Articolo 5 del Regolamento (EC) N. 1234/2008. Pertanto, in attesa della pubblicazione della linea guida revisionata della classificazione delle variazioni, è previsto che il tipo di variazione sarà definito tramite una procedura di Articolo 5 *avviata* da uno Stato membro e ciò sarà realizzato entro luglio 2012.

Si anticipa che l'introduzione del riassunto di farmacovigilanza sarà classificata come una variazione di tipo IA_{IN}.

2.5. E' possibile presentare una variazione nell'ambito di un grouping per introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza per tutti i medicinali di un titolare dell'aic in tutti gli stati membri?

L'Articolo 7.2(a) del Regolamento (EC) N. 1234/2008 dispone la possibilità per un titolare dell'aic di raggruppare diverse variazioni di tipo IA/IA_{IN} con una sola notifica alla medesima Autorità competente. Per esempio una tipo IA or IA_{IN} che coinvolge diversi medicinali può essere raggruppata per lo stesso titolare dell'aic. Si prega di consultare i consigli sulle procedure post-autorizzative sul sito EMA – [Grouping of variations \(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000086.jsp&mid=WC0b01ac058013f56c&jenabled=true\)](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000086.jsp&mid=WC0b01ac058013f56c&jenabled=true).

Pertanto, lo stesso titolare dell'aic può presentare una variazione grouping di Tipo IA or IA_{IN} che include quei medicinali autorizzati tramite una procedura centralizzata al fine di introdurre il riassunto del sistema di farmacovigilanza allo stesso tempo per tutti i CAPs pertinenti.

Il concetto del worksharing non si applica alle variazioni di tipo IA/IA_{IN}. Pertanto la stessa variazione che riguarda anche medicinali autorizzati nazionalmente dovrà essere presentata indipendentemente alle autorità competenti di ogni Stato membro e può essere anche raggruppata per Stati membri. Tuttavia sono possibili accordi per il grouping di variazioni di tipo IA/IA_{IN} nelle procedure di mutuo riconoscimento che sono dettagliate nelle [best practice guides \(http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_094_2003_Rev16_-_clean_2012_03.pdf\)](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_094_2003_Rev16_-_clean_2012_03.pdf) per la presentazione e valutazione delle variazioni nella procedura di mutuo riconoscimento.

2.6. Se l'autorizzazione all'immissione in commercio non contiene una DDPS, è necessario mantenere un PSMF e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza?

Come stabilito dalle Q&A sulle disposizioni di transizione della Commissione, l'obbligo di mantenere un PSMF si applica a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio indipendentemente dalla presenza del DDPS. Di conseguenza, un riassunto del sistema di farmacovigilanza deve essere presentato al momento del rinnovo dell'aic o tramite una apposita variazione entro il 2/21 luglio 2015.

2.7. Dove deve essere inserito il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella presentazione della domanda di aic/rinnovo/variazione?

Le seguenti informazioni devono essere fornite come parte del riassunto di farmacovigilanza nel Modulo 1.8.1 del dossier:

- certificazione del fatto che il richiedente dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- Stati membri nei quali la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza risiede e esercita le sue funzioni,
- informazioni per contattare la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza,
- dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX;
- riferimento al luogo in cui viene conservato il PSMF per il medicinale in questione.

Il richiedente/titolare dell'aic può unire queste informazioni in una sola dichiarazione, firmata richiedente/titolare dell'aic e dalla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.

2.8. E' possibile inserire il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella domanda di rinnovo annuale dell'aic condizionata di una procedura centralizzata?

Il riassunto del sistema di farmacovigilanza deve essere presentato come parte della domanda di rinnovo annuale per un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata tramite procedura centralizzata in accordo con l'Articolo 14(7) del Regolamento (EC) 726/2004.

2.9. E' possibile inserire il riassunto del sistema di farmacovigilanza in una domanda di estensione in accordo all'Annex I del Regolamento (EC) N. 1234/2008?

La presentazione del riassunto del sistema di farmacovigilanza è generalmente prevista come una variazione grouping con la domanda di estensione.

2.10. Quali informazioni saranno rese pubbliche sul portale web EU riguardo ai recapiti della persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza e alle ubicazioni del PSMF? Quali informazioni sui QPPV saranno resi pubblici?

L'Articolo 26(1)(e) del Regolamento (EC) N. 726/2004 stabilisce una responsabilità all'EMA, in collaborazione con gli Stati Membri, di rendere pubblica, almeno, una lista di ubicazioni nell'Unione dove sono conservati i PSMF e le informazioni di contatto per richieste di farmacovigilanza, per tutti i medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione. Su queste basi:

- Richieste di farmacovigilanza

L'EMA pubblicherà le informazioni di contatto per richieste di farmacovigilanza sui dati presentati in base all'Articolo 57(2) del Regolamento (EC) N. 726/2004, come segue:

- indirizzi email per richieste di farmacovigilanza (Art 57(2) campo dati AP.7 *enquiryemail*)
- Numero telefonico per richieste di farmacovigilanza (Art 57(2) campo dati AP.8 *enquiryphone*)

- Ubicazione del PSMF

L'EMA pubblicherà le ubicazioni nell'Unione dove sono conservati i PSMF, sui dati presentati secondo l'Articolo 57(2) del Regolamento (EC) N. 726/2004, come segue:

- Codice assegnato al PSMF (Art 57(2) campo dati MF.2 *ev_code*)
- Nome dell'Azienda (Art 57(2) campo dati MF.3 *mflcompany*)
- Codice paese della ubicazione del PSMF (Art 57(2) campo dati MF.10 *mflcountrycode*)

Nessuna informazione sulla QPPV sarà pubblicata dall'EMA a meno che non sia la stessa di quella elencata sopra (Art 57(2) XEVMPD campo dati AP.7, AP.8, MF.2, MF.3, o, MF.10).

2.11. Quali modifiche al riassunto del sistema di farmacovigilanza richiedono una variazione?

L'introduzione iniziale del riassunto del sistema di farmacovigilanza richiede la presentazione di una variazione (cfr domanda 2.3).

Per quelle informazioni presenti nel riassunto del sistema di farmacovigilanza, modifiche alla QPPV e/o alle informazioni di contatto della QPPV e/o all'ubicazione del PSMF, è richiesta la presentazione di una domanda di variazione in accordo alla linea guida della classificazione delle variazioni.

2.12. E' necessario avere un PSMF in atto e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza per i medicinali a base di erbe?

L'obbligo per gestire un sistema di farmacovigilanza e per mantenere e rendere disponibile su richiesta un PSMF si applica anche ai medicinali tradizionali a base di erbe.

Tuttavia, l'obbligo per presentare il riassunto del sistema di farmacovigilanza non si applica alle registrazioni per impiego tradizionale. Per analogia al periodo di transizione per i medicinali, il PSMF dei medicinali tradizionali a base di erbe deve essere messo in atto non più tardi del 21 luglio 2015.

Per gli altri medicinali a base di erbe che non rientrano nell'ambito della registrazione per l'impiego tradizionale, l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza si applica per qualsiasi iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata dopo 2/21 luglio 2012, o per le aic in essere al tempo del rinnovo o entro il 2/21 luglio 2015 al più tardi (cfr. domande 2.1 e 2.2).

2.13. E' necessario avere un PSMF in atto e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza per i medicinali omeopatici?

L'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza, per mantenere e rendere disponibile su richiesta un PSMF e per presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza non si applica ai medicinali omeopatici registrati tramite procedura di registrazione semplificata.

Per gli altri medicinali omeopatici che non rientrano nell'ambito della registrazione semplificata, l'obbligo di gestire un sistema di farmacovigilanza e presentare un riassunto del sistema di farmacovigilanza si applica per qualsiasi iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata dopo 2/21 luglio 2012, o per le aic in essere al tempo del rinnovo o entro il 2/21 luglio 2015 al più tardi (cfr. domande 2.1 e 2.2).

3. Piano di gestione del rischio (RMP - *Risk management plan*)

3.1. E' obbligatorio avere un piano di gestione del rischio per una iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio?

Tutti i richiedenti che presentano una iniziale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dopo il 2/21 luglio 2012 indipendentemente dalle base legali della domanda sono obbligati a presentare un RMP. Questo include anche le domande di aic dei medicinali generici.

Per le domande di aic in corso al 2/21 luglio 2012 che non contengono un RMP, non è obbligatorio presentare un RMP durante la procedura di valutazione.

3.2. E' necessario continuare ad applicare il RMP per i medicinali già esistenti?

Per quelle aic approvate prima del 2/21 luglio 2012 con un RMP esistente, il titolare dell'aic deve continuare ad applicare e aggiornare il RMP come dettagliato nel modulo GVP.

3.3. Per il piano di gestione del rischio da presentare subito dopo il 2/21 luglio 2012, quale formato deve essere usato?

E' in discussione nell'ambito del Regolamento di esecuzione della Commissione un periodo di transizione di 6 mesi per l'applicazione del nuovo formato e contenuto del RMP.

Il modello per il RMP sarà aggiornato e si prevede che sarà disponibile a settembre 2012.

Se ci sarà un periodo di transizione, i richiedenti e i titolari di aic possono usare sia il vecchio che il nuovo formato per un nuovo RMP o un aggiornamento del RMP.

3.4. Il riassunto del RMP sarà pubblicato?

Si ricorda ai titolari di aic che il riassunto del RMP sarà pubblicato sul portale web dell'EMA.

Questo requisito si applica anche ai medicinali già esistenti aventi un RMP. Il riassunto del RMP seguirà il nuovo formato e il contenuto come stabilito dal Regolamento di esecuzione della Commissione e come dettagliato nel modulo GVP. La linea guida per la preparazione dei riassunti del RMP e un dettagliato piano per la pubblicazione dei riassunti del RMP saranno pubblicati a tempo debito.

3.5. E' necessario presentare un RMP per i medicinali tradizionali a base di erbe?

La presentazione di un RMP non è obbligatoria per una domanda di un medicinale tradizionale a base di erbe.

Per altri medicinali a base di erbe che non rientrano nell'ambito della registrazione a impiego tradizionale, sarà obbligatorio un RMP per qualsiasi domanda di aic successiva al 2/21 luglio 2012.

3.6. Devo presentare un RMP per i medicinali omeopatici?

La presentazione di un piano per la gestione del rischio non è obbligatoria per una domanda di un medicinale omeopatico.

Per altri medicinali omeopatici che non rientrano nell'ambito della registrazione semplificata, sarà obbligatorio un RMP per qualsiasi domanda di aic successiva al 2/21 luglio 2012.

4. Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS – Post-authorisation safety studies)

4.1. Le nuove procedure per il protocollo dei PASS, aggiornamenti e rapporto finale dello studio, si applicano agli studi PASS non interventistici se presentati dopo il 2/21 Luglio 2012?

Le nuove procedure per la presentazione e valutazione del protocollo, aggiornamenti sostanziali e risultati finali dello studio PASS come previste negli Articoli da 107 quindicesimi a 107

octodecies della Direttiva 2001/83/CE si applicano solamente agli studi PASS che sono stati imposti dopo il 2/21 Luglio 2012 come condizione per l'aic.

Questi studi saranno identificati nel RMP. Per i CAPs, gli studi saranno allo stesso modo inseriti nell'Allegato II dell'aic. Per i NAPs/MRP/DCP, si anticipa che essi rispecchieranno le decisioni nazionali dell'autorizzazioni all'immissione in commercio.

4.2. Come i titolari di aic saranno incoraggiati a condurre studi congiunti?

Nei casi in cui si renda necessario un PASS congiunto che coinvolge più di un medicinale, l'Autorità nazionale competente o l'EMA incoraggeranno i titolari di aic interessate ad accordarsi per sviluppare un unico protocollo per lo studio e a condurre lo studio congiuntamente. L'Autorità nazionale competente o l'EMA può imporre come condizione all'aic o un nucleo comune di protocollo o elementi essenziali all'interno di un protocollo che i titolari di aic interessati dovranno implementare nei tempi definiti dalla richiesta.

4.3. E' necessario registrare gli studi PASS?

L'EMA avrà cura di rendere pubblico sul proprio portale web, i protocolli a gli abstract dei PASS che rientrano nell'ambito delle nuove procedure del PRAC. Al fine di raggiungere questo livello di trasparenza, i titolari di aic devono avere informazioni sullo studio, incluso il protocollo di studio, registrato prima dell'inizio della raccolta di dati nel registro elettronico per gli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione che è gestito dall'EMA

<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>. Questo non pregiudica qualsiasi disposizione nazionale sulla presentazione/registrazione.

Si prega di riferirsi al modulo GVP sui PASS, per ulteriori dettagli sulle informazioni da fornire nel registro elettronico degli studi.

4.4. Come saranno comunicati ai titolari di aic i singoli requisiti nazionali sulle informazioni per i PASS?

E' previsto che l'informazione sui requisiti nazionali per i PASS sarà pubblicata entro luglio 2012.

5. I Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (EURD – European Union reference date)

5.1. Quale sarà la procedura da seguire per la valutazione dello PSUR a partire da luglio 2012?

La procedura unica di valutazione concernente i NAPs/MRP/DCP non inizierà nel 2012. L'Agenzia comunicherà ulteriori informazioni nel 2013.

La procedura per i diversi tipi di medicinali è riassunta sotto:

- Per un unico CAP (es. per una sostanza o associazione di sostanze attive contenute in un solo medicinale che è autorizzato centralmente), qualsiasi PSUR presentato a partire dal 2 luglio 2012 seguirà la nuova procedura che coinvolge il PRAC come dettagliato nel modulo GVP sullo PSUR.
- Per diversi CAPs che contengono la stessa sostanza attiva o una associazione di sostanze attive e dove le date di presentazione sono armonizzate, sarà seguita la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Da quando l'elenco EURD diventerà vincolante, nel caso in cui CAPs e NAPs/MRP/DCP contengono la stessa sostanza attiva o una associazione di sostanze attive, sarà seguita la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Per i NAPs/MRP/DCP, contenenti la stessa sostanza attiva o associazione di sostanze attive, che sono autorizzati in più di uno Stato membro e che seguono l'attuale schema di worksharing (WS), si prega di fare riferimento al [HMA website \(http://www.hma.eu/80.html\)](http://www.hma.eu/80.html) dove sono fornite le disposizioni per la valutazione di questi PSURs sino a quando non sarà implementata la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.
- Per i NAPs/MRP/DCP, contenenti la stessa sostanza attiva o associazione di sostanze attive, che sono autorizzati in più di uno Stato membro e che non rientrano nell'attuale schema di worksharing (WS), la valutazione dello PSUR rimane a livello nazionale individuale fino a che non sarà implementata la procedura unica di valutazione che coinvolge il PRAC.

Si sottolinea che per i NAPs identificati dal titolare dell'aic come non autorizzati in più di uno Stato membro, la valutazione dello PSUR rimarrà a livello nazionale individuale poiché esso è fuori dall'ambito della procedura unica di valutazione definita nella legislazione.

5.2. In quale formato si deve presentare lo PSUR dopo il 2/21 luglio 2012?

E' in discussione nell'ambito del Regolamento di esecuzione della Commissione un periodo di transizione di 6 mesi per l'applicazione del nuovo formato e contenuto dello PSUR. Il periodo di transizione di 6 mesi si applicherà in accordo alla data di presentazione dello PSUR e non alla *data lock point (DLP)*. Gli PSUR presentati o che saranno presentati, dopo il termine del periodo di transizione, devono attenersi al nuovo formato e contenuto stabilito nel Regolamento di esecuzione della Commissione.

Durante il periodo di transizione, i richiedenti e i titolari di aic possono o usare il formato e contenuto per lo PSUR o secondo il vecchio (Volume 9A) o secondo il nuovo (Regolamento di esecuzione della Commissione) indipendentemente dal tipo di procedura seguita nella valutazione.

Gli PSUR presentati in accordo al vecchio formato (Volume 9A) durante il periodo di transizione di 6 mesi, dovranno includere o nello PSUR o in allegato alla cover letter una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio.

5.3. Si deve includere il line listing nello PSUR?

Gli PSUR preparati con il nuovo formato e contenuto non includeranno il line listing. Tuttavia è possibile che i titolari di aic lo dovranno fornire su richiesta dell'EMA o delle Autorità competenti.

Durante il periodo di transizione di 6 mesi, gli PSURs presentati con il vecchio formato e contenuto devono contenere i line listings come da Volume 9A.

5.4. Quali sono le tempistiche per la presentazione degli PSUR durante il periodo di transizione?

Fino a quando l'elenco EURD non diventa vincolante, gli PSUR presentati durante il periodo di transizione, indipendentemente se seguono il vecchio o il nuovo formato, saranno presentati entro 70 o 90 giorni dalla DLP così come stabilito dal modulo GVP sugli PSUR e come di seguito riportato:

- entro 70 giorni di calendario dalla DLP per gli PSUR che coprono intervalli fino a 12 mesi; e
- entro 90 giorni di calendario dalla DLP per gli PSUR che coprono intervalli superiori a 12 mesi;
- la tempistica per la presentazione degli PSUR richiesti ad hoc dalle Autorità competenti sarà di norma specificata nella richiesta, altrimenti gli PSUR richiesti ad hoc devono essere presentati entro 90 giorni dalla DLP.

5.5. In che modo saranno valutati i casi non gravi occorsi dentro e fuori l'Area Economica Europea (EEA)?

La normativa non richiede l'inserimento in EudraVigilance di ADR non gravi avvenute fuori dall'EEA. Inoltre non c'è alcun riferimento legale nella normativa che preveda che l'EMA, durante il periodo di transizione, accetti le ADR non gravi avvenute in EAA, fino all'istituzione del sistema centralizzato delle segnalazioni di ADR in EudraVigilance dopo l'audit dello stesso.

I titolari di aic hanno la responsabilità di inserire i casi non gravi (a livello mondiale) nella *Summary tabulations* degli PSUR, di valutare questi casi insieme al resto delle informazioni di sicurezza, di comunicare, quando possibile, le conclusioni di queste analisi alle Autorità competenti, seguendo la procedura appropriata e integrando le conclusioni nella(e) sezione(i) pertinente(i) dello PSUR.

Le Autorità nazionali competenti degli Stati membri possono ricevere informazioni per casi non gravi direttamente dagli operatori sanitari e dai pazienti e possono richiedere, quando rilevante, un'analisi di questi casi ai titolari di aic.

5.6. Come e a chi si deve presentare lo PSUR?

Fino a quando l'EMA non istituisce il nuovo archivio, i titolari di aic dovranno presentare lo PSUR a tutte le Autorità competenti degli Stati membri nei quali è autorizzato il medicinale.

Nel caso specifico, la presentazione deve avvenire in accordo al documento "[NCA requirements for PSUR submission during the transitional period](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf)" (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127656.pdf), pubblicato sul sito dell'EMA.

Per i CAP, si continuerà ad utilizzare il [formato eCTD](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002c599#section2) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002c599#section2).

5.7. Fino a quando non sarà pubblicato l'elenco EURD, si deve continuare a presentare gli PSUR di un medicinale generico, il cui ciclo di presentazione è riportato come una autorizzazione subordinata a condizione

Per i medicinali generici autorizzati a norma dell'Articolo 10(1) della Direttiva 2001/83/EC, si può, a scopo esplicativo, includere preventivamente nell'aic delle dichiarazioni standard riferite al ciclo di presentazione degli PSUR del medicinale di riferimento. Nel contesto della nuova normativa di farmacovigilanza, le dichiarazioni standard sul ciclo di presentazione degli PSUR non devono essere più considerate come una condizione subordinata all'aic, inoltre non è obbligatorio presentare PSUR routinari a partire dal 2/21 luglio 2012. A seguito della pubblicazione e in adeguamento all'elenco EURD, sarà necessario eliminare queste dichiarazioni, in modo appropriato.

Per medicinali generici per i quali il ciclo dello PSUR non corrisponde a quello del medicinale di riferimento, il titolare di aic deve continuare a presentare gli PSUR in accordo al ciclo stesso fino a quando la lista EURD non diventa vincolante.

In aggiunta, un'Autorità competente di uno Stato membro o la Commissione/EMA possono in ogni momento richiedere la presentazione di uno PSUR per un medicinale sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o dovute alla mancanza di PSUR inerenti a una sostanza attiva dopo che è stata approvata l'aic.

5.8. Si deve presentare uno PSUR per un medicinale contenente una sostanza ad uso consolidato?

Si deroga alla richiesta di presentare uno PSUR solo per quei medicinali contenenti una sostanza ad uso consolidato autorizzata in accordo all'Articolo 10a della Direttiva 2001/83/EC. I medicinali contenenti una sostanza ad uso consolidato autorizzati tramite altre basi legali devono presentare gli PSUR.

5.9. Si deve presentare uno PSUR per un medicinale tradizionale a base di erbe o medicinale omeopatico?

Si deroga alla richiesta di presentare uno PSUR solo per quei medicinali a base di erbe e omeopatici registrati tramite la procedura di registrazione semplificata secondo, rispettivamente, l'Articolo 16a e 14 della Direttiva 2001/83/EC. Questa deroga - di presentare gli PSUR per i medicinali tradizionali a base di erbe e omeopatici, registrati tramite procedura di registrazione semplificata,- si applica a meno che non sia richiesta la presentazione dello PSUR da una Autorità

Competente di uno Stato membro o dalla Commissione/EMA, sulla base di problematiche relative a dati di farmacovigilanza o dovute alla carenza di PSUR inerenti a una sostanza attiva dopo che è stata approvata una autorizzazione/registrazione, o a meno che la sostanza non sia inclusa nella lista EURD.

5.10. Quando entrerà in vigore la lista EURD?

La lista EURD entrerà in vigore 6 mesi dopo la sua pubblicazione in versione definitiva, vale a dire dopo l'adozione del CHMP e CMDh a seguito della consultazione del PRAC. Questa pubblicazione è anticipata a ottobre 2012 con le prime presentazioni vincolanti da aprile 2013.

5.11. Si deve continuare a presentare gli PSUR fino a quando entrerà in vigore la lista EURD?

Se il medicinale non rientra nelle categorie dei medicinali in deroga per gli obblighi della legislazione in merito agli PSUR, vale a dire medicinali generici in accordo all'Articolo 10(1), medicinali ad uso consolidato in accordo all'Articolo 10a, registrazione semplificata di medicinali in accordo all'Articolo 14 e medicinali tradizionali a base di erbe in accordo all'Articolo 16a della Direttiva 2001/83/EC, i titolari aic devono continuare a presentare gli PSUR in accordo al ciclo standard dello PSUR in corso del medicinale se non altrimenti specificato nella lista EURD che entrerà in vigore 6 mesi dopo la sua pubblicazione in versione definitiva.

5.12. Si deve presentare uno PSUR se il medicinale non è nella lista EURD?

Se la sostanza attiva contenuta nel medicinale non è inclusa nella lista EURD pubblicata in versione definitiva, il titolare aic deve continuare a presentare lo PSUR in accordo alle condizioni dell'aic se presenti, altrimenti in accordo al ciclo standard di presentazione (semestrale, annuale, triennale) a meno che il medicinale non sia un generico, ad uso consolidato, omeopatico a registrazione semplificata e tradizionale a base di erbe senza condizioni nell'aic. In aggiunta, lo PSUR dovrà anche essere presentato su richiesta di una Autorità nazionale competente o della Commissione/EMA.

5.13. Sono ancora applicabili lo PSUR worksharing o la lista di sincronizzazione?

Finché non inizia la valutazione unica per i medicinali autorizzati a livello nazionale, continua lo schema attuale di worksharing degli PSUR. (Vedere [HMA website \(http://www.hma.eu/80.html\)](http://www.hma.eu/80.html) dove le attuali disposizioni possono essere trovate e dove sarà pubblicato un aggiornamento).

Lo PSUR worksharing e la sincronizzazione si interromperanno dall'inizio della procedura di valutazione unica per i NAPs/MRP/DCP.

5.14 Se dalla lista EURD risulta cambiato il ciclo dello PSUR del medicinale, si può presentare uno PSUR in accordo alla nuova Data Lock Point (DLP) senza presentare una variazione?

I titolari aic devono seguire il nuovo ciclo degli PSUR come definito nella lista EURD pubblicata in versione definitiva indipendentemente da una maggiore o minore frequenza dell'attuale ciclo.

Tuttavia, nel caso in cui il ciclo dello PSUR sia stabilito nell'aic, dovrà essere presentata una variazione per aggiornare l'aic in linea con la lista EURD entro 6 mesi dalla sua pubblicazione.

5.15 Che tipo di variazione si deve applicare per allineare la frequenza dello PSUR nell'autorizzazione all'immissione in commercio alla lista EURD?

Come stabilito nella legislazione il titolare aic deve modificare la propria autorizzazione all'immissione in commercio quando lo PSUR è specificato nell'aic e sarà necessario allinearla con la lista EURD entro 6 mesi dalla sua pubblicazione. La linea guida per la presentazione di questa variazione sarà fornita al momento della pubblicazione della lista EURD.

5.16 Quando inizierà la valutazione unica Europea?

La procedura che coinvolge il PRAC per la valutazione dello PSUR per i CAPS inizierà a luglio 2012. Al contrario la procedura di valutazione unica che coinvolge i medicinali autorizzati a livello nazionale non inizierà nel 2012. L'EMA comunicherà ulteriori informazioni nel 2013. Si rimanda alla domanda 5.1.

5.17. Ogni PSUR valutato dal PRAC deve passare dal CHMP o dal CMDh?

Ogni raccomandazione adottata dal PRAC in accordo alla nuova procedura sarà trasmessa al CHMP per il singolo CAP o per la valutazione di uno PSUR, se essa comprende almeno un CAP; oppure al CMDh, se essa comprende solo un NAP/MRP/DCP, anche quando il PRAC raccomanda il mantenimento della aic senza alcuna variazione alle informazioni sul prodotto.

6. Monitoraggio della letteratura medica

6.1. Quando l'Agenzia inizierà a monitorare i casi selezionati dalla letteratura medica?

Secondo il piano di implementazione della legislazione di Farmacovigilanza pubblicato dall'EMA sul proprio sito, il monitoraggio dei casi selezionati dalla letteratura medica per alcune sostanze attive non inizierà a luglio 2012. Ulteriori informazioni su questa attività saranno comunicate nel 2013.

Gli stakeholders saranno consultati a tempo debito sulla linea guida per la conduzione delle attività di monitoraggio della letteratura medica.

7. Informazioni sul prodotto e sul simbolo nero

7.1. Quando si dovrà introdurre nelle informazioni del prodotto del medicinale il nuovo testo sui meccanismi di segnalazione e il simbolo nero con dichiarazioni specifiche ?

La finalità è di aggiornare i modelli QRD per i CAPs e i NAPs/MRP/DCP che includeranno tutti i nuovi requisiti, incluso il simbolo nero e le dichiarazioni standard per i prodotti sottoposti a monitoraggio addizionale e dichiarazioni per incoraggiare la segnalazione di sospette reazioni avverse da parte di pazienti e operatori sanitari applicabile a tutti i medicinali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e foglio illustrativo (FI). Avrà luogo una consultazione pubblica su questi modelli.

Considerando che il simbolo nero deve essere scelto dalla Commissione Europea dopo consultazione con il PRAC, i modelli QRD aggiornati saranno pubblicati dopo la scelta del simbolo.

Il simbolo scelto e le dichiarazioni standard dovranno essere incluse nel RCP e FI del medicinale soggetto a monitoraggio addizionale. E' previsto che l'introduzione del simbolo nero richiederà la presentazione di una variazione.

Al momento della pubblicazione dei modelli rielaborati di QRD, saranno fornite ulteriori linee guida e tempistiche per implementare i modelli QRD, il simbolo nero e le dichiarazioni standard.

7.2. Quale versione di modelli di QRD si deve usare a partire da luglio 2012 ?

Fino alla pubblicazione dei modelli aggiornati di QRD, i richiedenti devono attenersi ai modelli QRD attualmente disponibili per la presentazione delle loro domande di aic e post-autorizzazione che riguardano le informazioni del prodotto.

8. Segnalazione di reazioni avverse e gestione del segnale

8.1. Esistono specifiche richieste di qualche Stato membro per la segnalazione di ICSR gravi extra EAA e non gravi EAA ?

Si prega di far riferimento alla tabella compilata dallo Stato membro e ai requisiti EMA per qualsiasi segnalazione individuale di casi gravi extra EAA e casi non-gravi entro EAA durante il periodo di transizione da luglio 2012 al passaggio della segnalazione centralizzata mediante EudraVigilance

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guidelines/2012/05/WC500127657.pdf.

8.2. Si deve registrare nel database di sicurezza globale informazioni su abusi, misusi, usi fuori dalle indicazioni registrate che non provocano reazioni avverse ?

Non è richiesta la registrazione di segnalazioni di casi individuali di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abusi, misusi, usi off-label, esposizioni in gravidanza o allattamento non correlati a una ADR vale a dire una risposta a un medicinale che è nociva e non voluta.

Tuttavia, il titolare aic dovrà mettere in atto procedure per la raccolta e la registrazione di informazioni importanti al fine di essere in grado di condurre l'individuazione del segnale, continuare a monitorare il rapporto beneficio-rischio al fine di redarre gli PSUR e di informare il mondo regolatorio di qualsiasi modifica del rapporto beneficio-rischio.

8.3. Si prevede la predisposizione di strumenti specifici per permettere la segnalazione in EudraVigilance in particolare per Piccole e Medie imprese (PME) ?

E' già presente uno strumento specifico disponibile mediante il [EVWEB](http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/evweb01.asp) (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/evweb01.asp>).

8.4. Accesso ai MedDRA-terms: come una PME può accedervi? L'accesso è gratuito?

MedDRA è gratuito con EVWEB per le piccole e *micro-sized* imprese, ma non per le medie imprese. Sono disponibili informazioni sulla policy di licenza di MedDRA e EudraVigilance su [EV website](http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/meddra02.asp) (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/meddra02.asp>).

9. Rinnovi

9.1. Quando saranno in vigore i nuovi requisiti così come stabilito nella linea guida aggiornata?

Come stabilito dalle disposizioni di transizione della Commissione, l'obbligo di presentare la domanda di rinnovo dell'aic 9 mesi prima la scadenza dell'aic si applica ai medicinali per i quali l'autorizzazione stessa scade dopo il 2/21 aprile 2013.

I nuovi requisiti sul contenuto e sulla procedura di un rinnovo di aic, stabiliti nella linea guida aggiornata, si applicano a partire dal 2/21 luglio 2012. Pertanto qualsiasi domanda di rinnovo dell'aic presentata dopo il 2/21 luglio 2012 dovrà essere conforme ai nuovi requisiti e seguire la nuova procedura. La revisione finale della linea guida sarà pubblicata nel giugno 2012. Gli PSUR, gli PSUR addendum, i Summary Bridging Report e i line listing non dovranno essere più presentati come parte della domanda di rinnovo dell'aic. Pertanto, nei primi mesi di implementazione è particolarmente importante che la *clinical overview* debba includere informazioni importanti per supportare la rivalutazione beneficio-rischio dei medicinali.

9.1. Si può includere il riassunto del sistema di farmacovigilanza nella domanda di rinnovo annuale dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata ?

Cfr domanda 2.8.

Documenti di riferimento

- Regolamento (EU) No 1235/2010 Regolamento (EC) No 726/2004
- Direttiva 2010/84/EU che modifica la Direttiva 2001/83/CE
- Commission Question on Answers on transitional arrangements concerning the entering into force of the new Pharmacovigilance rules (http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012_02_qa_phv.pdf)
- Plan for implementation of the Pharmacovigilance legislation by the EMA (http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012_02_qa_phv.pdf)

Abbreviazioni

ADR – (Adverse Drug Reaction) – Reazione avversa al farmaco

CAP – (Centrally Authorised Product) – Medicinale autorizzato tramite procedura centralizzata

CMDh – (Coordination Group for Mutual Recognition & Decentralised Procedure – human) – Gruppo di coordinamento per il Mutuo riconoscimento e Procedura Decentrata

DCP – (Decentralised Procedure) - Procedura Decentrata

DDPS – (Detailed Description of the Pharmacovigilance System) – Descrizione Dettagliata del sistema di Farmacovigilanza

EC – (European Commission) – Commissione Europea

EEA – (European Economic Area) – Area Economica Europea

EMA – (European Medicines Agency) – Agenzia Europea dei Medicinali

EU – (European Union) – Unione Europea

EURD list – (List of European Union Reference Dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports) – Elenco delle date di riferimento e frequenza della presentazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza

GVP – (Good Pharmacovigilance Practices) – Linee Guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza

MA – (Marketing Authorisation) – Autorizzazione all'immissione in commercio

MAH – (Marketing Authorisation Holder) – Titolare dell'Autorizzazione immissione in commercio (titolare aic)

MEdDRA – (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Dizionario Medico per le Attività Regolatorie

MRP – (Mutual Recognition Procedure) – Procedura di mutuo riconoscimento

MS – (Member State) – Stato membro

NAP – Nationally Authorised Product – Medicinale autorizzato a livello nazionale

PASS – (Post-authorisation Safety Studies) – Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

PL – (Package Leaflet) – Foglio Illustrativo (FI)

PRAC – (Pharmacovigilance e Risk Assessment Committee) – Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

PSMF – (Pharmacovigilance System Master File) - Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza

PSUR – (Periodic Safety Update Report) - Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza

Q&A – (Question e Answer)– Domande e Risposte

QPPV – (Qualified Person responsible for Pharmacovigilance) – Persona Qualificata Responsabile della farmacovigilanza

RMP – (Risk Management Plan) – Piano di Gestione del Rischio

RMS – (Reference Member State) – Stato membro di riferimento

SME – (Small & Medium Sized Enterprise) – Piccole e Medie Imprese (PME)

SmPC – (Summary of Product Characteristics) – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)