

**Comunicazione della Commissione sulle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali**

(98/C 229/03)

**INTRODUZIONE**

Nel quadro di una strategia generale di costruzione del mercato unico per i prodotti farmaceutici è stata introdotta una serie di nuove procedure per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Il 1° gennaio 1995 sono entrate in vigore due nuove procedure di autorizzazione dei medicinali ad uso umano e veterinario. Il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio<sup>(1)</sup> ha stabilito le procedure per il rilascio di un'autorizzazione comunitaria per i medicinali ad uso umano e veterinario (vale a dire la procedura «centralizzata») ed ha istituito un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (AEVM). Inoltre tre direttive<sup>(2)</sup> hanno modificato l'attuale legislazione comunitaria sui farmaceutici per porre in essere una nuova procedura di «mutuo riconoscimento» per l'autorizzazione di medicinali ad uso umano e veterinario<sup>(3)</sup> basata sul principio del mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali, abbinata ad un arbitrato vincolante della Comunità in caso in disaccordo tra Stati membri.

Il periodo triennale di transizione per la procedura di mutuo riconoscimento che era stato previsto nel 1995 è giunto a scadenza il 1° gennaio 1998 e dopo tale data l'accesso al mercato comunitario è soggetto alla procedura centralizzata o a quella di mutuo riconoscimento.

Le procedure nazionali indipendenti permangono, ma sono rigorosamente limitate dal 1° gennaio 1998 alla fase iniziale della procedura di mutuo riconoscimento (rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dello «Stato membro di riferimento») e ai medicinali che non sono commercializzati in più di uno Stato membro.

Ora che il periodo di transizione per il mutuo riconoscimento è trascorso, e al fine di garantire un persistente corretto funzionamento dei nuovi sistemi di autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio, è necessario esaminare una serie di altre questioni. Di conseguenza la Commissione intende chiarire la sua posizione su alcuni aspetti relativi all'attuazione delle procedure centralizzata e di mutuo riconoscimento.

**A. CAMPO D'APPLICAZIONE DEL REGOLAMENTO (CEE) n. 2309/93 del CONSIGLIO**

In forza dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CEE) n. 2309/93 nessun medicinale di cui alla parte A dell'allegato può essere immesso sul mercato comunitario senza l'autorizzazione rilasciata dalla Comunità secondo quanto disposto dal regolamento in questione (uso obbligatorio della procedura centralizzata).

L'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento citato prevede la possibilità per il responsabile dell'immissione in commercio di un medicinale di cui alla parte B dell'allegato di chiedere alla Comunità il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale secondo quanto disposto dal regolamento in questione (uso facoltativo della procedura centralizzata).

Per poter determinare il campo d'applicazione della procedura centralizzata è essenziale disporre di criteri definiti per stabilire se un medicinale rientra nella categoria di prodotti per cui è obbligatoria un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Comunità (prodotti parte A) o nella categoria per cui la procedura centralizzata è opzionale (prodotti parte B).

**1. Parte A dell'allegato — Medicinali derivati da procedimenti biotecnologici**

La procedura centralizzata è obbligatoria per i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici menzionati nella parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93. All'origine la biotecnologia era considerata una possibilità di sviluppare nuovi medicinali che altrimenti non sarebbe stato possibile realizzare. Attualmente però le biotecnologie possono essere anche incorporate nella fabbricazione di medicinali esistenti per accrescere le rese, migliorare la qualità e ridurre l'impatto ambientale.

L'elenco della parte A dell'allegato al regolamento citato riguarda i medicinali derivati dai seguenti processi biotecnologici:

- tecnologie del DNA ricombinante;
- espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;

<sup>(1)</sup> GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

<sup>(2)</sup> Direttive 93/39/CEE, 93/40/CEE e 93/41/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22, 31 e 40).

<sup>(3)</sup> A fini di una migliore leggibilità e chiarezza della comunicazione il testo riporta soltanto i riferimenti alle direttive in materia di medicinali per uso umano; i riferimenti alle direttive in materia di medicinali per uso veterinario sono riportati nelle note in calce.

— metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

Nella comunicazione 94/C 82/04 della Commissione (\*) sono già stati forniti alcuni esempi pratici di medicinali compresi nell'elenco della parte A:

- prodotti destinati alla terapia genica;
- vaccini da ceppi sviluppati mediante la tecnologia del DNA ricombinante, anche per delezione di un gene;
- medicinali per i quali si utilizza un anticorpo monoclonale in una fase qualsiasi del processo di fabbricazione.

a) *Medicinali sviluppati mediante la tecnologia del DNA ricombinante*

Poiché continuano ad emergere questioni relative al significato dell'espressione «medicinali sviluppati mediante la tecnologia del DNA ricombinante» la Commissione intende chiarire la sua interpretazione di questi termini e quindi precisare la portata della parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93.

A titolo preliminare va tenuto presente che gli obiettivi principali dell'istituzione di una procedura centralizzata erano i seguenti: migliorare il funzionamento del mercato unico per quanto riguarda i medicinali, evitare doppioni di valutazione scientifica e ridurre l'onere degli espletamenti amministrativi e di conseguenza promuovere l'industria farmaceutica europea. I medicinali sviluppati mediante processi biotecnologici sono stati considerati un punto di partenza appropriato e promettente per la procedura centralizzata. È anche importante sottolineare che, conformemente alla normativa comunitaria in materia di farmaceutici, la qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale debbono essere garantite in misura equivalente dalla procedura centralizzata e dalle procedure decentrate visto che la tutela della salute pubblica rappresenta la finalità di base della normativa comunitaria in materia.

Per garantire un funzionamento efficiente ed armonioso di tali procedure è particolarmente importante determinare quali categorie di sostanze sviluppate mediante la tecnologia del DNA ricombinante, quando siano utilizzate come elementi costitutivi di medicinali, ne rappresentino un elemento essenziale di cui va tenuto conto nella scelta della procedura da seguire.

Secondo la Commissione in tale contesto deve essere applicata la definizione fornita nella monografia della Farmacopea europea relativa ai prodotti derivati dalla tecnologia del DNA ricombinante (monografia n. 1997,784) che fa già parte della normativa comunitaria sui farmaceutici per effetto dei riferimenti contenuti nella direttiva 75/318/CEE (5).

Di conseguenza un medicinale nella cui composizione è compreso un costituente proteico ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante rientra nel campo di applicazione della parte A del regolamento (CEE) n. 2309/93 a prescindere dal fatto che il costituente sia o non sia un principio attivo del medicinale.

b) *Prodotti destinati alla terapia genica*

La terapia genica corrisponde ad una serie di processi mirati al trasferimento di un gene, di norma una frazione di DNA, nei tessuti umani e la sua successiva espressione in vivo. I sistemi per il trasferimento di un gene terapeutico e relativa espressione comportano un gene terapeutico ed un sistema di espressione che è contenuto in un sistema di trasmissione, noto come vettore. Il sistema di trasmissione può utilizzare o vettori virali (retrovirali o adenovirali ad esempio) o vettori non virali (ad esempio liposomi cationici o coniugati molecolari). I vettori a loro volta, indipendentemente dalla loro natura fisica, debbono essere considerati come parte del «prodotto destinato alla terapia genica» che è un medicinale ai sensi della normativa comunitaria in materia farmaceutica. Di fatto i vettori rappresentano una parte intrinseca di tale prodotto avente effetti terapeutici.

c) *Terapia cellulare*

La terapia cellulare consiste nella somministrazione all'uomo di cellule vive del medesimo soggetto (vale a dire ricavate dal paziente medesimo) o cellule allogene (provenienti quindi da un altro essere umano) o persino cellule xenogeneiche (provenienti da un animale). In una certa misura tali cellule selezionate possono essere state manipolate o trattate per modificare le loro caratteristiche biologiche prima della loro somministrazione. La definizione comprende l'espansione e attivazione di popolazioni di cellule autologhe ex vivo (immunoterapia adottiva, ad esempio) e l'uso

(\*) GU C 82 del 19.3.1994, pag. 4.

(5) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1, direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE. Per i medicinali ad uso veterinario: direttiva 81/852/CEE (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 16) da ultimo modificata dalla direttiva 93/40/CEE.

di cellule allogeniche o xenogeniche contenute in microcapsule per sostituzione di sostanze proteiche.

I prodotti per la terapia cellulare devono essere considerati medicinali per i quali è obbligatoria un'autorizzazione all'immissione in commercio se sono fabbricati industrialmente. Se i prodotti della terapia cellulare sono il risultato di procedimenti biotecnologici elencati nella parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93, debbono essere autorizzati dalla Comunità.

## 2. Parte B dell'allegato — Medicinali di alta tecnologia e prodotti contenenti nuovi principi attivi

La procedura centralizzata è opzionale per i medicinali di cui all'elenco della parte B dell'allegato. Nonostante che la procedura in tale contesto sia opzionale, i suoi effetti sul piano giuridico e in particolare le caratteristiche legalmente rilevanti dell'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio rilasciata sono tali che, e ciò va sottolineato, una volta rilasciata l'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio basata sulla parte B dell'allegato, il medicinale non può più essere oggetto di un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio successiva (o preliminare).

### a) Condizioni di attuazione dell'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), della direttiva 65/65/CEE<sup>(6)</sup>

L'articolo prevede talune deroghe a favore dei soggetti che chiedono un'autorizzazione in ordine all'obbligo di fornire i risultati delle prove farmaco-tossicologiche o i risultati delle prove cliniche. Tali soggetti possono avvalersi di queste deroghe nella procedura centralizzata soltanto se le condizioni specifiche previste nelle disposizioni pertinenti sono integralmente rispettate.

#### 1) Domande semplificate

Il testo dell'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), i) e iii), implica che la domanda semplificata può essere presentata soltanto all'autorità che ha effettuato la valutazione e autorizzato il prodotto originale in quanto è questa autorità che detiene il fascicolo sul medicinale che è sostanzialmente simile a quello della seconda domanda.

<sup>(6)</sup> GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/5, direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE. Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come un riferimento all'articolo 5 ter, punto 10, lettera a), i), ii) e iii), della direttiva 81/851/CEE (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 1). Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/40/CEE.

Ciò significa, nel contesto della procedura centralizzata, che le domande semplificate possono essere presentate soltanto all'AEVM.

— Nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), i) («consenso informato») il prodotto che il richiedente sostiene essere essenzialmente simile<sup>(7)</sup> deve essere autorizzato con procedura centralizzata e il richiedente deve comprovare detta somiglianza essenziale. Inoltre il consenso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originale deve riguardare anche l'uso dei riferimenti utilizzati per esaminare la domanda in questione.

— Nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), iii) («domande generiche»), il prodotto che il richiedente sostiene essere essenzialmente simile deve essere autorizzato dalla Comunità e il richiedente è tenuto a comprovare detta somiglianza essenziale. Inoltre il prodotto che il richiedente sostiene essere essenzialmente simile deve essere stato commercializzato nella Comunità per non meno di dieci anni.

Come indicato in precedenza, per una domanda semplificata relativa ad un medicinale essenzialmente simile ad un altro già oggetto di un'autorizzazione comunitaria deve essere utilizzata in ogni caso la procedura centralizzata. Quindi le domande generiche che fanno riferimento ad un fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità di medicinali che sono essenzialmente simili a prodotti autorizzati nella Comunità che rientrano nel campo di applicazione della parte B dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93 debbono seguire la procedura centralizzata.

#### 2) Domande basate sulla letteratura scientifica

Nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), ii) («domande basate sulla letteratura scientifica») è necessario dimostrare l'uso consolidato del o dei componenti del medicinale e il richiedente deve fornire alla AEVM una serie

<sup>(7)</sup> Il significato esatto del termine «essenzialmente simile» come indicato nell'«Avviso ai richiedenti» (volume 2A e volume 6A «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea») è il seguente: «ha la medesima composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e identica forma farmaceutica; per quanto di ragione sono stati effettuati adeguati studi di biodisponibilità; per estensione il concetto di medicinale essenzialmente simile si applica anche a una diversa configurazione di assunzione per bocca (ad esempio compresse e capsule) con il medesimo principio attivo per rilascio immediato».

completa di riferimenti specifici alla letteratura scientifica pubblicata, in conformità della direttiva 75/318/CEE<sup>(8)</sup>. Va sottolineato che la domanda deve contenere tutti i requisiti stabiliti nella direttiva citata.

b) *Medicinali contenenti il medesimo o i medesimi principi attivi di un prodotto autorizzato nella Comunità*

A fini di coerenza e trasparenza e a garanzia della unicità del mercato unico comunitario, quando il titolare di un'autorizzazione all'immissione sul mercato desidera porre in commercio un altro medicinale contenente il principio attivo che è già oggetto di un'autorizzazione comunitaria, la Commissione reputa necessario il ricorso alla procedura centralizzata, in particolare quando l'indicazione terapeutica rientra nel terzo livello del codice ATC. Qualora il richiedente non faccia domanda di autorizzazione comunitaria come sopra indicato, la o le indicazioni terapeutiche autorizzate dalla Comunità dovrebbero far parte dell'autorizzazione nazionale. In tale contesto la Commissione valuterà se sia opportuno rinviare il caso all'PAEVM nel quadro di una procedura di arbitrato, conformemente all'articolo 11 o 12 della direttiva 75/319/CEE<sup>(9)</sup> al fine di salvaguardare la coerenza e trasparenza sopra menzionate.

B. INTRODUZIONE DI PROCEDIMENTI BIOTECNOLOGICI DI FABBRICAZIONE DOPO IL RILASCIO DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il nuovo sistema comunitario di autorizzazione all'immissione in commercio prevede che la procedura centralizzata vada utilizzata per le domande relative a medicinali ottenuti mediante le biotecnologie. Tuttavia deve essere precisata la posizione dei medicinali già sul mercato e autorizzati dagli Stati membri qualora vengano introdotte una o più applicazioni biotecnologiche nel processo di fabbricazione dopo il rilascio dell'autorizzazione di immissione in commercio. Centinaia di prodotti sono interessati da tale modifica.

Per questi medicinali il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce la prova della loro qualità, sicurezza ed efficacia, come conferma l'utilizzo protratto da parte dei pazienti.

Ai sensi della normativa comunitaria in materia farmaceutica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in

commercio è tenuto ad informare le autorità competenti di qualsiasi modifica nel processo di fabbricazione, ivi compresa l'introduzione di un procedimento biotecnologico di fabbricazione. Se un principio attivo proveniente dal medesimo fornitore è comune a più di un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'abbinamento di tali casi eviterà inutili doppioni.

La Commissione ritiene che per i casi di questo tipo sarebbe appropriato un meccanismo come quello sotto descritto:

1. **Il componente interessato dall'introduzione di una tecnologia del DNA ricombinante è di natura proteica**

Conformemente al regolamento (CEE) n. 2309/93 e alla interpretazione già ricordata (cfr. precedente punto A. 1) dell'espressione «medicinale sviluppato mediante la tecnologia del DNA ricombinante», un medicinale rientrerà nell'elenco della parte A dell'allegato al predetto regolamento se il componente interessato dall'introduzione di tale tecnologia del DNA ricombinante è di natura proteica. Di conseguenza tale prodotto deve essere autorizzato mediante procedura centralizzata.

2. **Altri casi**

— I medicinali non rientrano nell'ambito di applicazione dei regolamenti (CE) n. 541/95 o (CE) n. 542/95 della Commissione<sup>(10)</sup> (vale a dire trattasi di prodotti che non sono stati soggetti ad una procedura comunitaria)

Per i prodotti che non rientrano nell'ambito di applicazione dei regolamenti (CE) n. 541/95 o (CE) n. 542/95, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe notificare la modifica soltanto alle autorità competenti degli Stati membri interessati se può fornire a tali autorità un certificato di idoneità della Farmacopea europea in base al quale il componente interessato dall'introduzione del procedimento biotecnologico è ancora conforme alle monografie della Farmacopea europea. Se tale componente non è conforme alle monografie e non è quindi disponibile un certificato di idoneità, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe presentare una domanda di modifica all'autorizzazione originaria di immissione in commercio, conformemente alle norme applicabili in ambito nazionale.

Tuttavia, nel caso di un componente descritto nella Farmacopea europea, qualora l'introduzione del procedimento biotecnologico possa lasciare impurità non controllate in una monografia della Farmacopea europea, tali impurità devono essere dichiarate e deve essere descritta una procedura di prova idonea. Se è

<sup>(8)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: direttiva 81/852/CEE.

<sup>(9)</sup> GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE. Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a questi articoli va inteso come riferimento agli articoli 19 o 20 della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(10)</sup> GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 7 e 15.

disponibile un certificato di idoneità della Farmacopea europea che specifica la o le prove supplementari, deve essere seguita la procedura di notifica.

- I medicinali rientrano nel campo di applicazione del regolamento (CE) n. 541/95 (vale a dire trattasi di prodotti oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate con procedura comunitaria) o del regolamento (CE) n. 542/95 (vale a dire trattasi di prodotti oggetto di autorizzazioni comunitarie all'immissione in commercio)

Per i prodotti di cui al regolamento (CE) n. 541/95 e i prodotti di cui al regolamento (CE) n. 542/95 che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CEE) n. 2309/93 i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio debbono presentare una domanda all'autorità competente appropriata (autorità degli Stati membri interessati o AEVM). Qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possa dimostrare che le condizioni specificate per una modifica di tipo I sono soddisfatte e, in particolare, può presentare un certificato di idoneità della Farmacopea europea in base al quale il componente interessato dall'introduzione di un procedimento biotecnologico è ancora conforme ad una monografia della Farmacopea europea è ammessa una procedura di modifica del tipo I ai sensi dei sopra citati regolamenti della Commissione. Se tali condizioni non sono soddisfatte, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare una domanda per una procedura di modifica del tipo II ai sensi dei sopra citati regolamenti della Commissione.

#### C. DENOMINAZIONE DI UN MEDICINALE

Gli Stati membri rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio ad un solo titolare che ha la responsabilità di porre il medicinale sul mercato. L'autorizzazione all'immissione in commercio comprende, se esiste, la DCI (denominazione comune internazionale o non brevettata) e quando esista un marchio, la denominazione di fantasia (denominazione commerciale). Per ogni singola autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe di regola essere approvata una sola denominazione commerciale.

Ciò vale anche nel caso di autorizzazioni comunitarie in cui esiste un unico riassunto delle caratteristiche del prodotto, un unico foglietto e un'unica etichetta approvati<sup>(11)</sup>. È consigliabile quindi che i richiedenti che

ricorrono alla procedura centralizzata forniscano fin dall'inizio e prima di presentare la domanda, una denominazione commerciale che sarà utilizzata in tutta la Comunità, pur tenendo di riserva opzioni alternative (denominazioni commerciali).

Tuttavia, in casi eccezionali in cui una denominazione commerciale risulti revocata od oggetto di opposizione o contestazione in forza della normativa in materia di brevetti in uno Stato membro, la Commissione esaminerà la questione in modo da non portare pregiudizio ai pazienti e al loro accesso al medicinale in questione in tale Stato membro. Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce prove sufficienti del fatto che, nonostante tutto il suo impegno, la denominazione commerciale scelta o prevista non può essere utilizzata in uno Stato membro, la Commissione a titolo eccezionale autorizzerà l'uso di una diversa denominazione commerciale in tale Stato membro. Qualora venga concessa una deroga restano tuttavia impregiudicati gli obblighi giuridici del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio in tutta la Comunità e la deroga non potrà essere utilizzata per introdurre compartimentazioni del mercato europeo, vale a dire per limitare o impedire la libera circolazione del medicinale in questione.

#### D. DISTRIBUZIONE PARALLELA DI MEDICINALI AUTORIZZATI A LIVELLO COMUNITARIO

Un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio è per definizione valida in tutti gli Stati membri e quindi i prodotti posti sul mercato di uno Stato membro della Comunità possono essere commercializzati in qualsiasi altro Stato della Comunità da un distributore indipendente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio («distributore parallelo»). In queste circostanze il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rimane il medesimo e conserva naturalmente le responsabilità che gli incombono in forza della normativa comunitaria.

In tale contesto che è del tutto diverso dall'importazione parallela di medicinali autorizzati a livello nazionale a causa di differenze che possono esistere tra l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro di origine e quella rilasciato dallo Stato membro di destinazione, le uniche modifiche al prodotto che possono essere richieste per consentire la distribuzione parallela sono modifiche della lingua utilizzata nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo per conformarsi con l'articolo 4, paragrafo 2, e con l'articolo 8 della direttiva 92/27/CEE<sup>(12)</sup> e/o, più raramente, modifiche nelle dimensioni della confezione (nuovo confezionamento).

<sup>(11)</sup> Per i medicinali ad uso umano: cfr. risposta data dal sig. Bangemann in nome della Commissione all'interrogazione scritta dell'onorevole parlamentare K. Collins (interrogazione scritta n. E-2553/96, GU C 83 del 14.3.1997, pag. 26).

<sup>(12)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: articoli 47 e 48, paragrafo 1, della direttiva 81/851/CEE.

Per quanto riguarda i medicinali autorizzati dalla Comunità va ricordato che per definizione l'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio comprende tutte le versioni linguistiche dell'etichetta e del foglietto illustrativo e tutte le dimensioni disponibili e autorizzate della confezione.

In ogni caso, lo stato originale del prodotto all'interno dell'imballaggio non deve essere direttamente o indirettamente influenzato e qualsiasi modifica nella dimensione del confezionamento deve essere debitamente motivata, vale a dire deve essere dimostrato che è strettamente necessaria a commercializzare il prodotto distribuito in parallelo nello Stato membro di destinazione nelle medesime condizioni del prodotto distribuito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Benché non sia richiesta un'autorizzazione, la Comunità (in pratica la AEVM) e le autorità nazionali (autorità degli Stati membri in cui il medicinale sarà distribuito in parallelo) debbono essere informate di tale distribuzione parallela in modo da consentire alla AEVM di verificare il rispetto delle condizioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio della Comunità e alle autorità nazionali di monitorare il mercato (identificazione del lotto, farmacovigilanza, ecc.) ed effettuare una vigilanza successivamente alla commercializzazione.

#### 1. Informazioni che devono essere presentate dal distributore parallelo

Il distributore parallelo deve inviare alle autorità competenti le seguenti informazioni:

- a) la/le denominazione(i) (marchio e DCI) del/dei medicinale/i in questione e relativo/i numero/i di autorizzazione nel registro comunitario dei medicinali;
- b) nome o ragione sociale del distributore parallelo;
- c) uno o più esemplari dei medicinali quali immessi in commercio nello Stato membro di distribuzione, compresi i foglietti illustrativi;
- d) una copia dell'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso ai sensi dell'articolo 3 della direttiva 92/25/CEE<sup>(13)</sup> (se non è già stata presentata alle autorità) e/o dell'autorizzazione di fabbricazione ai

sensi dell'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE<sup>(14)</sup> (se non è già stata fornita alle autorità) se è stata modificata la dimensione della confezione conformemente alle dimensioni già autorizzate;

- e) eventualmente la documentazione integrale se ha luogo una modifica della dimensione del confezionamento conformemente alle dimensioni già autorizzate.

#### 2. Procedura

Secondo la Commissione le eventuali obiezioni dell'autorità competente debbono essere notificate entro trenta giorni e devono indicare in dattaglio i motivi su cui sono basate. Ovviamente un distributore parallelo, in quanto distributore all'ingrosso, è tenuto ad adempiere agli obblighi che gli impongono ai termini degli articoli 5 e 8 della direttiva 92/25/CEE<sup>(15)</sup>.

Conformemente all'attuale giurisprudenza della Corte di giustizia delle Comunità europee, il titolare del marchio commerciale deve essere informato preventivamente dal distributore parallelo del fatto che il prodotto sarà posto in vendita nella nuova confezione. Il titolare può anche chiedere al distributore parallelo di fornirgli un campione o esemplare del prodotto nella nuova confezione prima di porlo in vendita per dargli modo di verificare che la nuova presentazione non è tale da recare pregiudizio alla reputazione del marchio.

#### E. PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

Oltre a salvaguardare la salute pubblica, la procedura comunitaria di mutuo riconoscimento nel nuovo sistema ha anche tra i suoi obiettivi principali quello di procedere all'armonizzazione delle autorizzazioni nazionali di immissione in commercio e di evitare doppioni di valutazione. Inoltre essa introduce la possibilità di ricorrere alla Comunità (procedura di arbitrato) in caso di disaccordo tra Stati membri. A prescindere dalla base prescelta per l'armonizzazione (ad esempio mutuo riconoscimento su domanda dell'impresa o dello Stato membro o a seguito di decisioni divergenti dei singoli Stati membri o in casi di interesse comunitario), una volta essa realizzata, la situazione è mantenuta tale dalle procedure previste per le modifiche e la farmacovigilanza.

<sup>(13)</sup> GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1; per i medicinali ad uso veterinario: articolo 50 bis della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(14)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: articolo 24 della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(15)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: articolo 50 bis e articolo 50 ter della direttiva 81/851/CEE.

## 1. La normativa

La direttiva 93/39/CEE del Consiglio <sup>(16)</sup> ha introdotto nella normativa comunitaria in materia di farmaceutici disposizioni che stabiliscono la portata dell'applicazione e le relative modalità della procedura di mutuo riconoscimento. Le disposizioni che sono particolarmente rilevanti per definire la portata e il funzionamento della procedura di mutuo riconoscimento sono:

- l'articolo 4, terzo comma, punto 11, della direttiva 65/65/CEE <sup>(17)</sup> che impone l'obbligo di fornire informazioni all'autorità competente. (Benché tale disposizione non sia direttamente connessa con il mutuo riconoscimento, ha una funzione particolarmente importante per detta procedura);
- domande per prodotti già autorizzati in un altro Stato membro, vale a dire mutuo riconoscimento su richiesta di un soggetto (articolo 9 della direttiva 75/319/CEE) <sup>(18)</sup> e mutuo riconoscimento obbligatorio da parte dell'autorità competente degli Stati membri (articolo 7 bis della direttiva 65/65/CEE) <sup>(19)</sup>;
- domande simultanee per prodotti non ancora autorizzati in uno Stato membro (articolo 7, paragrafo 2, della direttiva 65/65/CEE) <sup>(20)</sup>.

## 2. Fine del periodo transitorio

Al momento dell'adozione di queste disposizioni era stato previsto un periodo transitorio di tre anni (1995-1998) per dar modo tanto agli Stati membri quanto all'industria di familiarizzarsi gradualmente con il funzionamento del nuovo sistema prima che esso diventasse obbligatorio. Di conseguenza le imprese che intendevano accedere a più di un mercato nazionale avevano la scelta tra la procedura di mutuo riconoscimento o le domande nazionali indipendenti.

<sup>(16)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: direttiva 93/40/CEE.

<sup>(17)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come riferimento all'articolo 5, punto 13, della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(18)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come riferimento all'articolo 17 della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(19)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come riferimento all'articolo 8 bis della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(20)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come riferimento all'articolo 8, paragrafo 2, della direttiva 81/851/CEE.

Il periodo transitorio è terminato il 31 dicembre 1997. Di conseguenza l'accesso al mercato comunitario (se non è seguita la procedura centralizzata) avviene ora mediante il mutuo riconoscimento. Ciò significa che d'ora in avanti qualsiasi medicinale che deve essere immesso sul mercato in più di uno Stato membro deve passare esclusivamente attraverso la procedura di mutuo riconoscimento.

Di conseguenza dal 1° gennaio 1998 le domande <sup>(21)</sup> relative all'autorizzazione di un medicinale che ha già ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro devono seguire la procedura comunitaria di mutuo riconoscimento, il che garantisce decisioni uniformi di autorizzazione all'immissione in commercio in tutto il mercato unico europeo.

In tale contesto vale la pena menzionare il caso particolare di un richiedente che ritira una domanda relativa ad un medicinale in uno Stato membro durante la procedura di mutuo riconoscimento per evitare un eventuale arbitrato (conformemente all'articolo 10 della direttiva 75/319/CEE) <sup>(22)</sup> chiesto dallo Stato membro in questione. Una volta terminato il periodo transitorio tale richiedente non ha più la possibilità di accedere al mercato dello Stato membro nel quale la domanda è stata ritirata relativamente al prodotto in questione, essendo illegale un'autorizzazione nazionale indipendente all'immissione in commercio per un prodotto già autorizzato in un altro Stato membro.

## 3. Applicazione dell'articolo 4, terzo comma, punto 11, della direttiva 65/65/CEE nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento (documenti da presentare a cura del richiedente)

Per porre un medicinale sul mercato l'interessato deve presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio alle autorità competenti di ciascuno degli Stati membri in cui deve essere commercializzato il prodotto. Si applicano le disposizioni della direttiva 65/65/CEE per quanto riguarda le informazioni da fornire per controllare la qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto e i dati amministrativi. Inoltre, per garantire la disponibilità delle informazioni richieste sulle quali è basato il mutuo riconoscimento, i richiedenti devono conformarsi, sia al momento della presentazione della domanda che in occasione di regolari aggiornamenti, alle disposizioni dell'articolo 4, terzo comma, punto 11, della direttiva 65/65/CEE.

<sup>(21)</sup> Più precisamente qualsiasi domanda convalidata a partire dal 1° gennaio 1998.

<sup>(22)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a tale articolo va inteso come riferimento all'articolo 18, punto 13, della direttiva 81/851/CEE.

L'articolo in questione elenca gli elementi specifici e i documenti che devono corredare qualsiasi domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (che si tratti di una domanda per una procedura centralizzata o nazionale o per il mutuo riconoscimento di un'autorizzazione nazionale). Tuttavia, tale disposizione ha una funzione particolarmente importante per la procedura di mutuo riconoscimento. Il punto 11 impone a tutti i richiedenti l'obbligo di fornire le seguenti informazioni:

- copia dell'autorizzazione eventualmente ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata conformemente alla direttiva 65/65/CEE;
- copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro;
- copia del foglietto illustrativo proposto conformemente all'articolo 6 della direttiva 92/27/CEE o approvato dalle autorità competenti di uno Stato membro conformemente all'articolo 10 della direttiva citata <sup>(23)</sup>;
- i particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.

Conformemente all'articolo 4, terzo comma, punto 11, il richiedente è tenuto a presentare «copia di ogni autorizzazione ottenuta». La normativa non richiede all'interessato di fornire informazioni sulle autorizzazioni che sono state rilasciate ad altre persone. Tuttavia, per evitare l'eventuale elusione di tale norma, le imprese che appartengono alla medesima società madre o gruppo di società vanno considerate un'unica entità. I richiedenti che senza appartenere alla medesima società madre o gruppo di società hanno concluso accordi (ad esempio di licenza) o che attuano pratiche concordate in materia di immissione sul mercato del medicinale in questione in vari Stati membri debbono essere considerati un'unica entità ai fini dell'articolo 4, terzo comma, punto 11.

In tale contesto particolare sono necessari criteri per determinare il significato dei termini «il medicinale di cui

trattasi». La Commissione ritiene che tale formulazione debba comprendere qualsiasi medicinale che ha la medesima composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi (vale a dire il medesimo dosaggio) e la medesima forma farmaceutica del prodotto per il quale è richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia è vivamente raccomandato ai richiedenti di presentare all'autorità competente — a norma dell'articolo 4, terzo comma, punto 11, della direttiva 65/65/CEE — tutte le altre informazioni disponibili su autorizzazioni all'immissione in commercio analoghe o connesse che sono state loro rilasciate o su domande che hanno presentato in altri Stati membri o in paesi terzi. La trasmissione di tali informazioni sarà utile all'autorità competente per stabilire che gli obblighi di legge non sono elusi. La trasmissione di queste informazioni all'autorità competente è quindi anche utile al richiedente e contribuirà ad una procedura rapida e senza inciampi.

#### 4. Procedura di mutuo riconoscimento avviata dal richiedente (articolo 9 della direttiva 75/319/CEE)

##### a) Procedura normale

L'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE riguarda il mutuo riconoscimento da parte degli Stati membri («gli Stati membri interessati») di un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio in precedenza rilasciata da un primo Stato membro («Stato membro di riferimento») in quanto il richiedente avvia tale procedura quando presenta domanda negli Stati membri interessati. L'articolo riguarda esplicitamente soltanto i casi in cui è già rilasciata in un altro Stato membro un'autorizzazione all'immissione in commercio. L'articolo non riguarda viceversa i casi in cui in vari Stati membri siano in corso di esame domande identiche e i casi in cui in un altro Stato membro non sia ancora stata rilasciata una precedente autorizzazione.

Conformemente alle disposizioni dell'articolo 9, il richiedente deve soddisfare alle seguenti condizioni:

- la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme ai requisiti della legislazione in materia farmaceutica, vale a dire essere una domanda valida ed essere corredata, ove del caso, delle informazioni e degli elementi specifici di cui agli articoli 4, 4 bis e 4 ter della direttiva 65/65/CEE;
- il richiedente deve comprovare che il fascicolo presentato è identico a quello approvato dal primo Stato membro e deve attestare che il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto a sua

<sup>(23)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario: articolo 48 della direttiva 81/851/CEE.

cura è identico a quello approvato dal primo Stato membro. Inoltre deve attestare che tutti i fascicoli predisposti per la procedura sono identici.

Quando il richiedente soddisfa queste condizioni, deve essere riconosciuta la prima autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato dal primo Stato membro. Nei casi in cui uno Stato membro non possa riconoscere l'autorizzazione all'immissione in commercio del primo Stato membro, la questione è deferita ad una decisione arbitraria (articolo 10 della direttiva 75/319/CEE <sup>(24)</sup>).

b) *Riassunto delle caratteristiche del prodotto e fascicoli identici*

Per disposizioni espressa dell'articolo 9 «il richiedente attesta che il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto ai sensi dell'articolo 4 bis della direttiva 65/65/CEE è identico a quello accettato dal primo Stato membro». Tale articolo stabilisce chiaramente che i riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali per i quali è avviata una procedura di mutuo riconoscimento devono essere identici. Le sole parti del riassunto che non debbono essere identiche sono:

- la «denominazione del medicinale» <sup>(25)</sup> (perché la denominazione costituisce un elemento formale e non sostanziale dell'identità di un prodotto) e
- la «denominazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio» (in quanto le imprese che appartengono alla medesima società madre o gruppo di società e le imprese che hanno concluso accordi o applicano pratiche concordate in materia di immissione sul mercato del medicinale in questione devono essere considerate una sola entità).

I richiedenti devono tuttavia sapere che di norma per un prodotto identico dovrebbe essere scelta una denominazione identica a meno che non esistano motivi ineludibili per non scegliere questa soluzione.

Conformemente all'articolo 9 chi richiede il mutuo riconoscimento «attesta che il fascicolo è identico a

quello approvato dal primo Stato membro, ovvero indica qualsiasi eventuale aggiunta o modifica». I prodotti identici aventi un identico riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrebbero essere basati su fascicoli identici poiché ogni modifica introdotta tra il rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio e una domanda di mutuo riconoscimento dovrebbe quantomeno essere stata notificata all'autorità competente e dovrebbe già essere stata rilevata nel fascicolo esistente per il prodotto. Per accertare che è realizzata una piena armonizzazione nella procedura di mutuo riconoscimento, la disciplina prevede disposizioni espresse e impone al richiedente di indicare se esiste la necessità di aggiornare il fascicolo qualora sia previsto di chiedere il mutuo riconoscimento.

c) *Contenuto del fascicolo*

Il fatto che il soggetto che chiede il mutuo riconoscimento sia esplicitamente tenuto dalla normativa a presentare un domanda corredata di tutte le informazioni e particolari pertinenti risponde al principio generale della procedura di mutuo riconoscimento dei medicinali: «ciascuno Stato membro interessato deve avere un fascicolo completo a sua disposizione». La situazione in cui un solo Stato membro ha il fascicolo completo mentre altri Stati membri interessati fanno semplicemente riferimento al fascicolo di un altro Stato membro non è quindi quella prevista dal legislatore. Tale fatto — come sarà illustrato infra — ha importanti ripercussioni, in particolare per il mutuo riconoscimento dei medicinali generici.

Come sottolineato in precedenza il titolare dell'autorizzazione è tenuto a presentare, unitamente alle domande di mutuo riconoscimento, tutte le informazioni e i particolari di cui agli articoli 4 e 4 bis della direttiva 65/65/CEE.

L'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), prevede talune deroghe per i richiedenti in ordine all'obbligo di trasmettere i risultati di prove farmacologiche e tossicologiche o i risultati delle prove cliniche. Conformemente al principio sopra menzionato per cui «ciascuno Stato membro interessato deve avere un fascicolo completo a sua disposizione» un richiedente può avvalersi di tali deroghe nella procedura di mutuo riconoscimento soltanto se le condizioni specifiche di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a) <sup>(26)</sup> sono soddisfatte anche nello o negli Stati

<sup>(24)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a detto articolo va inteso come riferimento all'articolo 18 della direttiva 81/851/CEE.

<sup>(25)</sup> Al termine della procedura di mutuo riconoscimento vi sarà soltanto una denominazione commerciale approvata per autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata (autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio) che è conforme alle attuali disposizioni della normativa comunitaria come sottolineato al punto C.

<sup>(26)</sup> Va sottolineato che tali condizioni specifiche sono rimaste invariate nonostante l'introduzione della procedura di mutuo riconoscimento (e di quella centralizzata).

membri in cui è richiesto il mutuo riconoscimento (lo Stato o gli Stati membri interessati). Ciò significa in particolare:

— nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), i) («consenso informato»), il prodotto che dovrebbe essere essenzialmente simile deve essere autorizzato tanto nello Stato membro di riferimento che negli Stati membri interessati e tale somiglianza essenziale deve essere comprovata dal richiedente in tutti questi Stati membri (tranne nei casi in cui il «prodotto originale» ha già ottenuto il mutuo riconoscimento negli Stati membri interessati. Nei casi citati sono automaticamente soddisfatti i criteri di somiglianza essenziale). Inoltre il consenso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originale deve comprendere l'uso dei riferimenti farmacologici, tossicologici o clinici contenuti nel fascicolo del medicinale originale in ciascuno Stato membro interessato dalla procedura.

— Nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), ii) («domanda basata sulla letteratura scientifica») il richiedente deve fornire agli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento un fascicolo completo che comprenda la prova dell'uso consolidato del o dei componenti del prodotto, fornendo riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata presentati conformemente al disposto della direttiva 75/318/CEE. Va altresì sottolineato che tutti i requisiti stabiliti nella direttiva citata devono essere presi in considerazione nella domanda. Il richiedente ha naturalmente la scelta dei dati della letteratura scientifica su cui è basata la domanda nello Stato membro di riferimento. L'accettazione di tali dati della letteratura scientifica da parte dello Stato membro di riferimento fornisce il quadro per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio soggetta successivamente al mutuo riconoscimento. Conformemente all'articolo sopra menzionato i dati presentati devono comprovare un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza nella misura in cui si tratti del o dei componenti del medicinale in corso di valutazione. Le domande presentate in tale contesto per definizione sono e devono rimanere complete e indipendenti («domande autonome»).

— Nel caso di cui all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), iii) («domande generiche»), il prodotto che dovrebbe essere essenzialmente simile deve essere autorizzato tanto nello Stato membro di riferimento quanto nello o negli Stati membri interessati e la somiglianza essenziale deve essere comprovata dal richiedente in tutti gli Stati mem-

bri interessati, tranne nei casi in cui il «prodotto originale» sia già passato attraverso una procedura comunitaria; in tali casi i criteri della somiglianza essenziale sono automaticamente soddisfatti negli Stati membri interessati quando siano dimostrati nello Stato membro di riferimento.

Inoltre il prodotto che dovrebbe essere essenzialmente simile deve essere stato autorizzato nella Comunità, conformemente alle disposizioni comunitarie in vigore per non meno di sei (o dieci) anni. Se il periodo di tutela è identico in tutti gli Stati membri interessati non sorgerà alcun problema; se viceversa il periodo di tutela nello Stato membro in questione è più lungo di quello previsto nello Stato membro di riferimento, il mutuo riconoscimento nello Stato membro in questione non è possibile prima che sia trascorso il periodo di dieci anni.

#### d) *Casi specifici riguardanti prodotti generici*

La normativa comunitaria non ha previsto deroghe per quanto riguarda l'ammissibilità di prodotti generici alla procedura di mutuo riconoscimento e l'attuazione di tale procedura nella misura in cui li riguarda.

Viste le peculiarità di questi prodotti, la Commissione vorrebbe sottolineare i seguenti punti.

Per le domande per il mutuo riconoscimento di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici negli Stati membri in cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto originale nei confronti del quale è affermata una somiglianza essenziale non è armonizzato, la somiglianza essenziale deve essere comprovata dal richiedente in tutti gli Stati membri interessati. In particolare è richiesto che tutte le indicazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto nella domanda generica (come autorizzata dallo Stato membro di riferimento) devono risultare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto originale che, quantomeno in alcuni degli Stati membri interessati, può comprenderne altre in aggiunta.

La prova della somiglianza essenziale può comprendere anche la necessità di presentare studi appropriati di biodisponibilità. Tuttavia, anche nei casi in cui i prodotti originali (o per essere più precisi i riassunti delle caratteristiche dei prodotti originali) non sono (ancora) armonizzati, gli Stati membri devono tenere conto nella misura del possibile e per quanto di pertinenza, dei risultati degli studi di biodisponibilità utilizzati nello Stato membro di riferimento.

Potrebbe insorgere qualche difficoltà dal mutuo riconoscimento di un'autorizzazione «generica» all'immissione in commercio di un medicinale perché in alcuni casi il riconoscimento finirebbe per dar luogo ad un'armonizzazione (orizzontale) tra gli Stati membri del riassunto delle caratteristiche di un prodotto generico, ma ad un'incongruenza (verticale) nei singoli Stati membri tra il riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto generico e il riassunto delle caratteristiche del prodotto originale nei medesimi Stati membri. Ciò è dovuto al fatto che il prodotto «originale», vale a dire la prima autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata all'impresa cui è dovuta l'invenzione e nei cui confronti è affermata la somiglianza essenziale, non sempre ha il medesimo riassunto delle caratteristiche del prodotto in tutti gli Stati membri. Tale situazione è tollerabile nella misura in cui non porta a problemi in materia di sanità pubblica. Nei casi in cui tale incongruenza presenta un rischio per la salute pubblica (soprattutto per quanto riguarda controindicazioni, effetti indesiderati, precauzioni di uso, ecc.), la questione sarà deferita ad una decisione arbitrale a norma dell'articolo 10 della direttiva 75/319/CEE nella misura in cui trattasi di un prodotto generico e una procedura basata sull'articolo 11 della direttiva citata garantirà un'armonizzazione parallela dei riassunti nazionali delle caratteristiche del prodotto originale.

##### 5. Mutuo riconoscimento, procedura avviata da uno Stato membro (articolo 7 bis della direttiva 65/65/CEE)

L'articolo 7 bis della direttiva 65/65/CEE (diventato vincolante a decorrere dal 1° gennaio 1998) pone in essere un obbligo per gli Stati membri di iniziare, ogniqualvolta essa è applicabile, una procedura di mutuo riconoscimento indipendentemente dalla procedura scelta da un richiedente. Tale disposizione vincolante fa riferimento a tutte le domande convalidate dal 1° gennaio 1998. Di conseguenza, a decorrere dal 1° gennaio 1998 in poi ogni domanda relativa ad un medicinale che è già oggetto di un'autorizzazione di immissione in commercio in un altro Stato membro dovrà essere presa in considerazione nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento.

Tale procedura deve quindi essere considerata una misura di tipo generale che permette agli Stati membri di garantire un'attuazione efficace delle disposizioni comunitarie relative al mutuo riconoscimento di autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio.

In questo contesto la Commissione ritiene che le differenze tra il riassunto delle caratteristiche del prodotto già

approvato in uno Stato membro e il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto, parte della domanda in corso di esame in un altro Stato membro, non impediscono automaticamente a quest'ultimo di avviare una procedura di mutuo riconoscimento<sup>(27)</sup>. Se tali differenze non hanno implicazioni terapeutiche<sup>(28)</sup> vale a dire che entrambi i prodotti hanno la medesima composizione qualitativa e quantitativa in termine di principi attivi (vale a dire il medesimo dosaggio) e la medesima forma farmaceutica devono essere considerati identici e deve essere seguita la procedura di mutuo riconoscimento.

Tuttavia, nel caso di un medicinale di uso ormai consolidato comprovato conformemente all'articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a), ii) della direttiva 65/65/CEE («domande basate sulla letteratura scientifica»), uso basato su dati che fanno riferimento ad un gruppo esistente di prodotti con riassunti delle caratteristiche del prodotto diversi nei singoli Stati membri le procedure nazionali indipendenti possono essere mantenute in vigore finché non è attuata un'armonizzazione comunitaria dell'uso della o delle componenti del prodotto in questione; infatti l'articolo 7 bis della direttiva 75/319/CEE non è finalizzato a prevedere l'armonizzazione di un'intera classe terapeutica o di un gruppo completo di prodotti. Resta comunque d'applicazione, beninteso, l'articolo 11 della direttiva citata.

##### 6. Domande simultanee (articolo 7, paragrafo 2, della direttiva 65/65/CEE)

L'articolo 7, paragrafo 2, della direttiva 65/65/CEE offre agli Stati membri la possibilità di avviare una procedura di mutuo riconoscimento quando una domanda

<sup>(27)</sup> Ciò vale naturalmente se il richiedente è il medesimo negli Stati membri interessati. Tuttavia, le imprese richiedenti che fanno capo alla medesima società madre o gruppo di società devono essere considerate un'unica entità. Le imprese richiedenti che, pur non appartenendo alla medesima società madre o gruppo di società, hanno concluso accordi (ad esempio di licenza) o che applicano pratiche concordate per quanto riguarda l'immissione sul mercato del medicinale in questione in vari Stati membri devono anch'esse essere considerate un'unica entità (cfr. anche punto E.3).

<sup>(28)</sup> Il medesimo approccio è stato già seguito dalla Corte di giustizia delle Comunità europee in caso di importazioni parallele per determinare se il prodotto importato è identico a quello già commercializzato nel paese di importazione e quindi possa essere coperto dalla medesima autorizzazione all'immissione in commercio [cfr. causa C-201/94, The Queen contro The Medicines Control Agency, ex parte Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd, Raccolta (1996) I-5846].

presentata in uno Stato membro sia già in corso effettivo di esame in un altro Stato membro.

Tale disposizione riguarda esplicitamente soltanto i casi in cui in vari Stati membri siano in corso di esame domande identiche e in cui in un altro Stato membro non sia stata ancora rilasciata un'autorizzazione anteriore. I casi in cui in un altro Stato membro sia già stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio non rientrano nel campo di applicazione di tale articolo, bensì in quello dell'articolo 7 bis della direttiva 65/65/CEE.

Il termine «può» di cui all'articolo 7, paragrafo 2, implica che lo Stato membro interessato abbia facoltà di scegliere se sospendere la procedura di autorizzazione e attendere la relazione di valutazione preparata dall'altro Stato membro o continuare con la domanda. La disposizione è e resta applicabile per tutte le domande presentate dopo il 1° gennaio 1995. L'entrata in vigore dell'articolo 7 bis il 1° gennaio 1998 non ha effetti diretti sull'applicabilità di tale disposizione. Vari Stati membri «possono» quindi avviare in parallelo domande simultanee e identiche in forza dell'articolo 7, paragrafo 2 anche dopo il 1° gennaio 1998. Tuttavia tale possibilità è soltanto teorica perché non appena uno dei due Stati membri rilascia effettivamente un'autorizzazione all'immissione in commercio, scatta l'articolo 7 bis della direttiva 65/65/CEE e lo Stato membro che non ha ancora concesso l'autorizzazione deve avviare una procedura di mutuo riconoscimento conformemente all'articolo citato.

Poiché la domanda deve essere in corso di esame effettivo in un altro Stato membro, tale dispositivo obbliga gli Stati membri a cooperare attivamente. Una volta appurato che la domanda è in corso di esame effettivo, lo Stato membro che ha sospeso la sua valutazione informa l'altro Stato membro (di riferimento) e il richiedente della sua decisione di sospendere l'esame approfondito della domanda in questione.

Entro 90 giorni dalla ricezione della relazione di valutazione che è stata preparata nel corso dell'esame della domanda, lo Stato membro che ha sospeso l'esame può o riconoscere la decisione dell'altro Stato membro (di riferimento) e il riassunto delle caratteristiche del prodotto come approvate da quest'ultimo, oppure, se ritiene che vi siano motivi per presumere che l'autorizzazione del medicinale in questione possa presentare rischi per la sanità pubblica, applicare le procedure di cui agli articoli 10, 11 e 12 della direttiva 75/319/CEE (procedura di arbitrato).

## 7. Salvaguardia dell'armonizzazione realizzata

Come già sottolineato in precedenza il mutuo riconoscimento di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali è basata sul principio che i riassunti delle caratteristiche del prodotto, nel caso sia già stata attuata una procedura di mutuo riconoscimento, devono essere e rimanere identici in tutti gli Stati membri interessati. Tale principio consacrato nell'articolo 15 della direttiva 75/319/CEE riguarda evidentemente tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio che sono state rilasciate seguendo le procedure previste nell'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE e negli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE.

Il principio volto a salvaguardare l'armonizzazione realizzata, tuttavia, non è limitato ai prodotti che sono stati oggetto di mutuo riconoscimento. Come già indicato in precedenza esso riguarda anche tutti gli altri casi in cui un riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato integralmente o parzialmente armonizzato mediante una procedura comunitaria.

L'elenco sotto riportato indica i casi in cui le autorizzazioni devono essere considerate comunque armonizzate in tutti gli Stati membri interessati:

- medicinali che sono stati considerati rientranti nel campo di applicazione della direttiva 87/22/CEE<sup>(29)</sup> (precedente procedura di concertazione),
- medicinali che avevano beneficiato delle procedure di mutuo riconoscimento previste dagli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE,
- medicinali autorizzati conformemente all'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 75/319/CEE,
- medicinali che erano stati oggetto di deferimento alla procedura di arbitrato in forza degli articoli 11 e 12 della direttiva 75/319/CEE<sup>(30)</sup>.

<sup>(29)</sup> GU L 15 del 17.1.1987, pag. 38. Direttiva abrogata dalla direttiva 93/41/CEE.

<sup>(30)</sup> Per i medicinali ad uso veterinario qualsiasi riferimento a detto articolo va inteso come riferimento all'articolo 19 o 20 della direttiva 81/851/CEE.

## 8. Combinazione fissa di prodotti

Possono sorgere questioni circa la procedura applicabile per l'autorizzazione di «prodotti di combinazione» (vale a dire prodotti che contengono due o più medicinali — ad esempio vaccini — in una combinazione fissa) quando i riassunti delle caratteristiche di uno o più prodotti contenuti nella combinazione sono già armonizzati. A rigore, qualsiasi prodotto di combinazione è un prodotto singolo ed unico che richiede un'autorizzazione a parte e un distinto riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il prodotto di combinazione non può quindi mai essere considerato «il medesimo prodotto» o un «prodotto identico» a uno di quelli contenuti nella combinazione. Nondimeno un'autorità competente, nella situazione sopra descritta, è tenuta a prendere in considerazione e a rispettare l'armonizzazione già realizzata nella misura in cui si tratti della valutazione di una o più parti del prodotto di combinazione. In altri termini in tale fattispecie si applica il disposto dell'articolo 12 della direttiva 75/319/CEE a fini di salvaguardia dell'armonizzazione.

## 9. Applicazione delle disposizioni in materia di mutuo riconoscimento alle «estensioni della gamma» di autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio non armonizzate

Alcune modifiche fondamentali (ad esempio modifiche alle indicazioni terapeutiche o al dosaggio, alla forma farmaceutica e alla via di somministrazione) di un'autorizzazione all'immissione in commercio comportando la presentazione di un domanda per una nuova autorizzazione all'immissione in commercio.

Il fatto che le domande per tali modifiche debbano seguire una procedura di valutazione scientifica che di norma è quella richiesta per le nuove domande e non una procedura semplificata («procedura di modifica») non deve dissimulare il fatto che, secondo il parere della Commissione, il richiedente in tali casi fa domanda di modifica di un'autorizzazione esistente all'immissione in commercio e non domanda intesa al rilascio di un'autorizzazione completamente nuova. Quando tali modifiche riguardano nuovi dosaggi, nuove forme farmaceutiche o nuove indicazioni, sono deliberatamente denominate estensioni della gamma di un'autorizzazione esistente all'immissione in commercio.

Vale la pena menzionare in tale contesto il caso in cui un richiedente abbia ottenuto inizialmente per il medesimo medicinale due diverse autorizzazioni meramente nazionali in diversi Stati membri. Se in seguito il medesimo richiedente volesse ottenere, grazie alla presentazione di domande di modifica delle autorizzazioni nazionali al-

l'immissione in commercio, autorizzazioni nazionali armonizzate in vari Stati membri, non sarebbe evidentemente possibile escludere l'applicabilità della procedura di mutuo riconoscimento.

In tal caso la domanda di modifica in questione dovrà essere considerata una domanda di autorizzazione del medesimo prodotto ai sensi dell'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE con i derivanti effetti giuridici.

È evidente che, come in qualsiasi altro caso di mutuo riconoscimento, i criteri relativi all'identità del prodotto e all'identità e completezza del fascicolo devono risultare adempiuti. In altri termini, anteriormente a qualsiasi procedura di mutuo riconoscimento per eventuali «estensioni di gamma» il richiedente deve armonizzare il riassunto delle caratteristiche del prodotto già approvato a livello nazionale a corredo delle sue domande in tutti gli Stati membri interessati accompagnate dal medesimo fascicolo. Questa armonizzazione «a priori» può essere realizzata sia attraverso una serie di procedure nazionali di modifica coordinate<sup>(31)</sup> o tramite la procedura comunitaria prevista dall'articolo 11 della direttiva 75/319/CEE. Se il richiedente sceglie di presentare un fascicolo completamente nuovo senza riferimenti incrociati ai fascicoli forniti a corredo delle esistenti autorizzazioni nazionali, non è evidentemente necessaria tale armonizzazione preliminare.

## CONCLUSIONI

Il nuovo sistema comunitario di autorizzazioni all'immissione in commercio è stato predisposto nel 1993 per realizzare una struttura armonizzata e coerente in un mercato assolutamente particolare che continuava ad essere profondamente eterogeneo e compartimentato nonostante quasi 30 anni di lavori nel settore delle norme e dei criteri tecnici comuni. Dal 1995 e ancor più dal 1° gennaio 1998, allo spirare delle disposizioni transitorie nella procedura di mutuo riconoscimento, la nuova cornice giuridica europea serve a garantire un'armonizzazione graduale, continua e durevole di tutti i medicinali che entrano sul mercato comunitario.

Nel provvedere a tale armonizzazione il nuovo sistema comunitario di autorizzazione all'immissione in commercio è finalizzato a tre obiettivi distinti. Per i cittadini europei esso fa sì che i nuovi medicinali posti in commercio nella Comunità siano stati valutati da un organismo indipendente in funzione di criteri assolutamente scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia e garantisce che il medesimo medicinale sia autorizzato in tutta l'Unione

<sup>(31)</sup> Il regolamento (CE) n. 541/95 non è applicabile alle autorizzazioni nazionali indipendenti all'immissione in commercio che non hanno beneficiato di procedure comunitarie.

europea in condizioni identiche. Per le imprese farmaceutiche esso offre un rapido accesso al mercato unico europeo sia attraverso un'autorizzazione unica comunitaria che per effetto del mutuo riconoscimento. Da ultimo, ma non meno importante, esso fa un uso più razionale delle risorse necessarie per autorizzare e controllare i medicinali eliminando i doppiati di valutazioni che caratterizzavano il precedente sistema.

Tuttavia il ruolo delle autorità pubbliche a livello nazionale e comunitario è limitato a porre in essere appropriate condizioni del quadro economico e giuridico, lasciando pertanto agli operatori economici la decisione su come sfruttare i vantaggi del mercato unico. Sotto questo profilo è della massima importanza che le imprese farmaceutiche siano pienamente integrate nel nuovo contesto giuridico e regolamentare e tengano debitamente conto nei loro vari progetti e nelle loro strategie commerciali delle nuove «regole del gioco».

Gli Stati membri hanno diligentemente posto in attuazione la legislazione relativa al mercato unico ed hanno

applicato gli orientamenti comunitari sullo sviluppo dei medicinali. Tuttavia, a causa di interpretazioni divergenti delle amministrazioni nazionali, di una certa reticenza a fare affidamento sulla valutazione scientifica di altri Stati membri e della lunghezza delle procedure amministrative nazionali (rilascio di decisioni amministrative), non è stato possibile avvalersi completamente dei vantaggi delle nuove procedure. Questi ritardi a livello nazionale continuano a limitare il positivo contributo del mercato unico a favore di un accesso ai medicinali da parte del pubblico e dei pazienti.

Per ovviare a questa situazione e in linea più generale perfezionare la procedure potrebbero essere necessarie modifiche agli attuali testi giuridici. Ciò dovrà essere valutato nel corso del riesame globale del nuovo sistema che dovrebbe aver luogo nel 2000. A tal fine la Commissione auspica di ricevere contributi dalle amministrazioni nazionali, dalla AEVM e da tutte le parti interessate (associazioni di consumatori e pazienti, imprese farmaceutiche, federazioni industriali, ecc.).

---

#### **Non opposizione ad un'operazione di concentrazione notificata**

**(Caso IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)**

(98/C 229/04)

**(Testo rilevante ai fini del SEE)**

In data 3 luglio 1998 la Commissione ha deciso di non opporsi alla suddetta operazione di concentrazione notificata e di dichiararla compatibile con il mercato comune. La decisione si basa sull'articolo 6, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CEE) n. 4064/89 del Consiglio. Il testo completo della decisione è disponibile unicamente in lingua inglese e verrà reso pubblico dopo che gli eventuali segreti d'affari in esso contenuti saranno stati tolti. Esso sarà disponibile:

- in versione cartacea, presso gli uffici vendita dell'Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee (cfr. lista);
- in formato elettronico, nella versione «CEN» della base dati Celex, documento n. 398M1218. Celex è il sistema di documentazione computerizzato del diritto comunitario; per ulteriori informazioni relative agli abbonamenti pregasi contattare:

EUR-OP  
Information, Marketing and Public Relations (OP/4B)  
2, rue Mercier  
L-2985 Luxembourg  
Tel. (352) 29 29-42455; fax (352) 29 29-42763

---