



C/2024/1443

14.2.2024

**COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE**  
**Guida per i richiedenti — Medicinali veterinari**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(C/2024/1443)

Indice

	<i>Pagina</i>
INTRODUZIONE .....	3
1. MEDICINALE VETERINARIO .....	3
1.1. Definizione .....	3
1.2. Classificazione .....	5
1.3. Produzione industriale e processo industriale .....	5
2. AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO .....	6
2.1. Autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali .....	7
2.2. Autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate .....	8
2.3. Nozioni di «richiedente» e di «titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio» .....	9
2.4. Nome di fantasia di un medicinale veterinario .....	9
2.5. Confezioni combinate .....	10
2.6. Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio .....	10
3. DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO .....	11
3.1. Principi e requisiti generali .....	11
3.2. Domande basate su una documentazione tecnica completa .....	12
3.3. Domande a norma dell'articolo 23 («mercati limitati») .....	12
3.3.1. La nozione di mercati limitati .....	12
3.3.2. Requisiti per un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23 .....	12
3.3.3. Esigenza medica insoddisfatta .....	13
3.3.4. Requisiti in materia di dati .....	14
3.3.5. Informazioni sul prodotto .....	14
3.3.6. Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio e riesame .....	14
3.3.7. Conversione in autorizzazione all'immissione in commercio standard .....	14
3.3.8. Coesistenza di indicazioni autorizzate sulla base di una trasmissione a norma dell'articolo 23 e di indicazioni concesse in forza di un'altra base giuridica .....	15
3.4. Domande a norma dell'articolo 25 («circostanze eccezionali») .....	15
3.5. Domande a norma dell'articolo 18 («domande generiche») .....	16
3.5.1. Osservazioni generali .....	16
3.5.2. Medicinali veterinari biologici .....	18

3.5.3. Domande generiche presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento .....	18
3.5.4. Medicinale veterinario di riferimento .....	18
3.5.5. Altre specificità delle domande a norma dell'articolo 18 .....	23
3.6. Domande a norma dell'articolo 19 («domande ibride») .....	24
3.6.1. Osservazioni generali .....	24
3.6.2. Requisiti in materia di dati .....	24
3.7. Domande per medicinali veterinari in associazione («associazioni fisse») .....	25
3.8. Domande a norma dell'articolo 21 («domande basate sul consenso informato») .....	25
3.9. Domande a norma dell'articolo 22 («domande basate sui dati bibliografici») .....	27
4. CICLO DI VITA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO .....	29
4.1. Aggiornamento continuo .....	29
4.2. Variazioni .....	30
5. PROTEZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE TECNICA .....	31
5.1. Principi generali .....	31
5.2. Stessa autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica .....	32
5.3. Conteggio del periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio .....	34
5.4. Protezione della documentazione tecnica .....	35
5.4.1. Indicazioni .....	35
5.4.2. Prove di sicurezza e studi di residui, studi preclinici e sperimentazioni cliniche riguardanti i limiti massimi di residui («LMR») .....	38
5.4.3. Modifiche della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio che hanno dimostrato una riduzione della resistenza antimicrobica o antiparassitaria o un miglioramento del rapporto beneficio /rischio .....	38
5.5. Innovazione da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma degli articoli 18 e 19 .....	38
5.5.1. Documentazione tecnica a sostegno di una nuova forma farmaceutica, via di somministrazione o specie di destinazione o di un nuovo dosaggio .....	39
5.5.2. Documentazione tecnica a sostegno di una nuova indicazione .....	40
5.6. Protezione della documentazione tecnica per le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022 .....	40
6. TUTELA DELL'AMBIENTE E CONSIDERAZIONI IN MATERIA DI SALUTE UMANA .....	42
6.1. Valutazione del rischio ambientale .....	42
6.2. Informazioni sul prodotto e misure di attenuazione dei rischi .....	42
6.3. Sostanze attive che sono sostanze PBT e vPvB .....	42
ALLEGATO – GLOSSARIO .....	44

## INTRODUZIONE

Il regolamento (UE) 2019/6 <sup>(1)</sup> («regolamento») si applica nell'Unione ai medicinali veterinari dal 28 gennaio 2022 <sup>(2)</sup>. Il regolamento, che ha abrogato la direttiva 2001/82/CE, ha modificato in modo sostanziale il quadro normativo per i medicinali veterinari al fine di adattare meglio il contesto normativo alle caratteristiche specifiche del settore veterinario e di contribuire agli obiettivi seguenti:

- garantire la tutela della salute umana, della sanità animale e dell'ambiente;
- migliorare il funzionamento del mercato interno;
- aumentare la disponibilità dei medicinali veterinari;
- incentivare la ricerca e l'innovazione;
- ridurre gli oneri amministrativi; e
- esaminare il rischio per la salute pubblica rappresentato dalla resistenza agli antimicrobici.

Gli obiettivi menzionati dovrebbero pertanto essere alla base dell'applicazione e dell'interpretazione del regolamento.

Il presente documento è stato elaborato dalla Commissione in consultazione con le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia europea per i medicinali («Agenzia») al fine di assistere i portatori di interessi nell'adempimento dei loro obblighi a norma del regolamento. Solo la Corte di giustizia dell'Unione europea è competente a fornire un'interpretazione vincolante del diritto dell'Unione.

## 1. MEDICINALE VETERINARIO

### 1.1. Definizione

A norma dell'articolo 4, punto 1), del regolamento, una sostanza — o associazione di sostanze — è considerata un «medicinale veterinario» se è soddisfatta almeno una delle seguenti condizioni:

- a) è presentata come avente proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie degli animali;
- b) è destinata a essere utilizzata sugli animali, o somministrata agli animali, allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica;
- c) è destinata a essere utilizzata sull'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica;
- d) è destinata a essere utilizzata per l'eutanasia degli animali.

Da quanto precede risulta che la definizione di «medicinale veterinario» di cui al regolamento corrisponde alla definizione di cui alla direttiva 2001/82/CE, ad eccezione delle sostanze o associazioni di sostanze destinate ad essere utilizzate per l'eutanasia degli animali, che sono ora considerate medicinali veterinari a norma del regolamento e sono soggette alle norme e procedure in esso contenute. L'inclusione di sostanze — o associazioni di sostanze — destinate all'eutanasia nella definizione di «medicinale veterinario» è la ragione per cui, nel contesto della definizione di «rapporto beneficio/rischio», il regolamento fa riferimento a «effetti positivi» anziché a «effetti terapeutici positivi», che è il termine utilizzato nella direttiva 2001/82/CE. Per evitare dubbi, occorre chiarire che il concetto di «beneficio» a norma del regolamento dovrebbe continuare a essere interpretato alla luce della definizione di «medicinale veterinario», come spiegato di seguito.

### Medicinali veterinari per presentazione

Il criterio di presentazione di cui all'articolo 4, punto 1), lettera a), del regolamento mira a tutelare l'acquirente/utilizzatore del medicinale veterinario impedendo che prodotti privi di effetti terapeutici siano, per scopi commerciali, presentati come medicinali veterinari dal fabbricante o dal venditore <sup>(3)</sup>.

<sup>(1)</sup> Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43).

<sup>(2)</sup> Fatte salve le misure transitorie ivi previste.

<sup>(3)</sup> Cfr. ad es. sentenza del 28 ottobre 1992, *Ter Voort*, C-219/91, EU:C:1992:414.

In tale contesto un prodotto è «presentato come avente proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie» quando è espressamente «indicato» o «raccomandato» come tale, eventualmente mediante etichette, foglietti illustrativi e/o presentazione orale. Inoltre si ritiene che un prodotto sia «presentato come avente proprietà per il trattamento o la prevenzione delle malattie» quando un consumatore mediamente avveduto ricavi l'impressione che il prodotto in questione abbia, per via della sua presentazione, le proprietà di un medicinale <sup>(4)</sup>.

Tuttavia la forma esterna data a un prodotto, pur rappresentando un indizio attendibile dell'intenzione del venditore o del fabbricante di metterlo in commercio come medicinale veterinario, non può costituire un indizio esclusivo e determinante, se non si vogliono comprendere taluni prodotti alimentari tradizionalmente presentati in forme analoghe a quelle dei medicinali e farli rientrare nella definizione di medicinale <sup>(5)</sup>.

### **Medicinali veterinari per funzione**

Contrariamente alla definizione di medicinale veterinario per presentazione, la cui interpretazione estensiva mira a tutelare gli acquirenti/utilizzatori da prodotti privi dell'efficacia che essi potrebbero legittimamente attendersi, la definizione di medicinale veterinario per funzione, di cui all'articolo 4, punto 1), lettera b), del regolamento, mira a comprendere solo i prodotti destinati a essere utilizzati negli animali allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche e per i quali siano state scientificamente accertate proprietà farmacologiche, immunologiche e/o metaboliche.

Nell'applicare la definizione di medicinale veterinario per funzione, è opportuno tenere conto della giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea:

- scopo terapeutico: il fatto che un prodotto possa essere prescritto a «scopi terapeutici» è un fattore decisivo ai fini della sua classificazione come medicinale veterinario per funzione. Al contrario, in assenza di un qualunque utilizzo, anche potenziale, del prodotto di cui trattasi nel trattamento di una patologia riconosciuta, la condizione relativa alla sussistenza di effetti benefici sulla salute non sarà soddisfatta. Di conseguenza la qualificazione come medicinale veterinario per funzione richiede che si possa accertare la capacità potenziale del prodotto considerato di indurre un beneficio concreto per la salute. In caso contrario, il prodotto di cui trattasi non potrà essere qualificato come medicinale veterinario. Inoltre si deve rilevare che, sebbene il beneficio in questione possa derivare da un miglioramento dell'aspetto esteriore, una simile valutazione non può fondarsi su una valutazione soggettiva, ma dovrà basarsi su un accertamento scientifico <sup>(6)</sup>;
- effetto significativo: alcuni prodotti generalmente riconosciuti come alimenti possono avere un'incidenza sulle funzioni fisiologiche o addirittura essere utilizzati a fini terapeutici. Al fine di preservare l'effetto utile del criterio relativo alla funzione nella definizione di «medicinale veterinario», non è sufficiente che un prodotto abbia proprietà benefiche per la salute in generale. Inoltre i prodotti la cui incidenza sulle funzioni fisiologiche non supera gli effetti che un alimento consumato in quantità ragionevole può avere su tali funzioni non hanno alcun effetto significativo sul metabolismo e non possono pertanto essere qualificati come prodotti idonei a ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche <sup>(7)</sup>.

### **Medicinali veterinari per scopi zootecnici**

Un medicinale veterinario per scopi zootecnici è un prodotto somministrato a un animale sano per un'indicazione relativa al sistema riproduttivo, incluse la sincronizzazione dell'estro, l'interruzione di una gravidanza indesiderata o la preparazione di donatori e riceventi per l'impianto di embrioni. I prodotti qualificati come tali erano disciplinati dalla direttiva 2001/82/CE e continuano a rientrare nell'ambito di applicazione del regolamento in quanto la definizione di «medicinale veterinario» è invariata a tale riguardo.

### **Medicinali veterinari utilizzati per stabilire una diagnosi medica**

A norma dell'articolo 4, punto 1), lettera c), del regolamento, i prodotti utilizzati sugli animali allo scopo di stabilire una diagnosi medica sono classificati come medicinali veterinari.

<sup>(4)</sup> Cfr. ad es. C-219/91, citata precedentemente.

<sup>(5)</sup> Cfr. ad es. sentenza del 15 novembre 2007, *Commissione/Germania*, C-319/05, EU:C:2007:678.

<sup>(6)</sup> Cfr. ad es. sentenza del 13 ottobre 2022, *M2Beauté Cosmetics*, C-616/20, EU:C:2022:781.

<sup>(7)</sup> Cfr. ad es. C-319/05 citata precedentemente.

## Medicinali veterinari utilizzati per l'eutanasia

A norma dell'articolo 4, punto 1), lettera d), del regolamento, i prodotti utilizzati per l'eutanasia sono classificati come medicinali veterinari.

### 1.2. Classificazione

Un prerequisito per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento è che il prodotto in questione sia un medicinale veterinario.

Durante la fase di convalida non si valuta nello specifico se il prodotto per il quale è richiesta un'autorizzazione all'immissione in commercio rientri nella definizione di medicinale veterinario. Pertanto i potenziali richiedenti che nutrono dubbi sul fatto che un prodotto possa essere considerato un medicinale veterinario sono invitati a consultare le pertinenti autorità competenti (in caso di potenziali domande mediante procedura centralizzata, è opportuno consultare l'Agenzia).

L'articolo 144 del regolamento assegna al gruppo di coordinamento istituito dall'articolo 142 il compito di fornire raccomandazioni agli Stati membri sulla possibilità di considerare un medicinale veterinario specifico o un gruppo di prodotti come un medicinale veterinario che rientra nell'ambito di applicazione del regolamento <sup>(8)</sup>. Inoltre, a norma dell'articolo 3, paragrafo 2, del regolamento, la Commissione può adottare decisioni che stabiliscono se uno specifico prodotto o gruppo di prodotti è da considerarsi un medicinale veterinario. Tali decisioni sono vincolanti in tutti gli Stati membri.

### 1.3. Produzione industriale e processo industriale

Sebbene l'articolo 2, paragrafo 1, del regolamento stabilisca che quest'ultimo si applica ai medicinali veterinari preparati industrialmente o con un metodo che comporta un processo industriale, il concetto di «preparazione industriale» o di «processo industriale» non è incluso nella definizione di «medicinale veterinario». I medicinali veterinari che non sono stati preparati industrialmente o con un metodo che comporta un processo industriale non sono disciplinati dal regolamento, ma possono essere soggetti alle disposizioni nazionali applicabili ai medicinali veterinari.

Nell'interpretare le nozioni di preparazione industriale e di processo industriale occorre tener conto degli obiettivi perseguiti dalla normativa dell'Unione sui medicinali veterinari e della necessità di evitare lo sviluppo di terapie non sicure o inefficaci. In particolare la Corte di giustizia ha osservato che i termini «preparati industrialmente» e «fabbricati in base ad un metodo in cui intervenga un processo industriale» non possono costituire oggetto di interpretazione restrittiva e che tali termini devono quindi includere, quanto meno, qualsiasi preparazione o fabbricazione in cui intervenga un processo industriale. Un processo di tal genere è caratterizzato, in linea generale, da una successione di operazioni che possono, segnatamente, essere meccaniche o chimiche, al fine di ottenere un prodotto standardizzato, in quantità significative <sup>(9)</sup>.

Ne consegue che la standardizzazione è un elemento che contraddistingue un processo industriale. Inoltre, sebbene si possa ritenere che un'attività una tantum o sporadica non rientri nell'ambito di applicazione del regolamento, la fabbricazione di un medicinale veterinario in modo sistematico o le attività promozionali volte ad aumentare la domanda di un medicinale veterinario sono parametri che possono indicare che vengono prodotte quantità significative e che tali attività rientrano nell'ambito di applicazione del regolamento.

I portatori di interessi che si occupano dello sviluppo e/o della fabbricazione di medicinali veterinari e ritengono che le loro attività non rientrino nell'ambito di applicazione del regolamento in quanto non comportano né una preparazione industriale né un processo industriale sono invitati a consultare le autorità nazionali competenti dello Stato membro o degli Stati membri in cui intendono commercializzare il medicinale veterinario in questione.

La preparazione di una formula officinale o di una formula magistrale in farmacia è soggetta unicamente alle disposizioni di cui al capo VII del regolamento <sup>(10)</sup>.

<sup>(8)</sup> Cfr. articolo 144, lettera d), del regolamento.

<sup>(9)</sup> Cfr. sentenza del 16 luglio 2015, *Abcur*, C-544/13, EU:C:2015:481.

<sup>(10)</sup> Cfr. articolo 2, paragrafo 6, del regolamento.

## 2. AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Un medicinale veterinario può essere immesso sul mercato dell'Unione soltanto se è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'autorità competente di uno Stato membro per il proprio territorio (autorizzazione all'immissione in commercio nazionale) o dalla Commissione (autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata), in quest'ultimo caso valida in tutti gli Stati membri. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere stabilito nell'Unione. Anche le organizzazioni senza scopo di lucro possono essere titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.

L'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce le condizioni alle quali è autorizzata l'immissione in commercio di un medicinale veterinario. L'autorizzazione all'immissione in commercio si compone di:

- i) una decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della pertinente autorità competente; e
- ii) un dossier tecnico con i dati presentati dal richiedente a norma dell'articolo 8 e dell'allegato II del regolamento.

L'impiego di medicinali veterinari non previsto dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio è consentito solo alle condizioni di cui agli articoli da 112 a 114 del regolamento.

Le autorità nazionali competenti possono, nelle circostanze specifiche previste dal regolamento, autorizzare l'impiego nel loro territorio di medicinali veterinari per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in detto territorio <sup>(1)</sup>. Inoltre l'immissione in commercio di determinati medicinali veterinari omeopatici è soggetta a registrazione (anziché ad autorizzazione), come previsto al capo V del regolamento <sup>(2)</sup>.

Infine gli Stati membri possono vietare la fabbricazione, l'importazione, la distribuzione, il possesso, la vendita, la fornitura o l'impiego di medicinali veterinari immunologici sul proprio territorio o su parte di esso, in determinate circostanze <sup>(3)</sup>.

### Spazio economico europeo (SEE)

La Norvegia, l'Islanda e il Liechtenstein formano il SEE assieme ai 27 Stati membri dell'Unione europea. Questi paesi hanno adottato, attraverso l'accordo SEE, l'intero *acquis* dell'Unione sui medicinali veterinari e sono pertanto parti delle procedure dell'Unione. Laddove nel presente capitolo si fa riferimento all'Unione o agli Stati membri, ciò dovrebbe essere inteso in modo da includere la Norvegia, l'Islanda e il Liechtenstein. Pertanto quando si fa riferimento, ad esempio, al fatto che il richiedente è stabilito nell'Unione, ciò comprende la Norvegia, l'Islanda e il Liechtenstein.

Gli atti giuridicamente vincolanti dell'Unione (ad esempio le decisioni della Commissione) non conferiscono direttamente diritti e obblighi, ma devono prima essere recepiti in atti giuridicamente vincolanti in Norvegia, Islanda e Liechtenstein. A norma della decisione del Comitato misto SEE n. 371/2021, quando l'Unione adotta decisioni sull'approvazione di medicinali veterinari, la Norvegia, l'Islanda e il Liechtenstein adottano decisioni corrispondenti sulla base di atti pertinenti.

Inoltre le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dalla Norvegia, dall'Islanda e dal Liechtenstein possono beneficiare delle procedure di mutuo riconoscimento e di riconoscimento successivo allo stesso modo delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri.

### Liechtenstein

Dal 1° dicembre 2010 è in vigore un trattato tra il Liechtenstein e l'Austria sul riconoscimento automatico delle autorizzazioni all'immissione in commercio concesse mediante la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata <sup>(4)</sup>. Ciò consente al Liechtenstein di utilizzare le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dall'Austria, a condizione che i richiedenti abbiano identificato il Liechtenstein come Stato membro interessato nel modulo di domanda presentato unitamente alle domande nell'ambito delle procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo. Al termine delle procedure l'Austria rilascerà autorizzazioni che saranno riconosciute dal Liechtenstein. Tale autorizzazione all'immissione in commercio può essere considerata un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata conformemente all'*acquis* nel settore farmaceutico ai fini della legislazione dell'Unione e, in particolare, può essere considerata un punto di partenza ai fini dell'applicazione delle norme sulla protezione della documentazione tecnica nell'Unione.

<sup>(1)</sup> Cfr. articolo 5, paragrafo 6, articolo 110, paragrafi 2 e 3, e articolo 116, del regolamento.

<sup>(2)</sup> Cfr. articolo 2, paragrafo 5, in combinato disposto con l'articolo 86 del regolamento.

<sup>(3)</sup> Cfr. articolo 110, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(4)</sup> Abkommen zwischen der Österreichischen Bundesregierung und der Regierung des Fürstentums Liechtenstein betreffend die automatische Anerkennung von in Österreich zugelassenen bzw. registrierten Human- und Tierarzneimitteln in Liechtenstein (Gazzetta ufficiale della Repubblica d'Austria BGBl. III Nr. 126/2010).

In virtù di un accordo bilaterale tra la Svizzera e il Liechtenstein, un'autorizzazione all'immissione in commercio svizzera è automaticamente valida in Liechtenstein. Tuttavia tale riconoscimento non ha alcun effetto al di fuori dell'unione doganale tra la Svizzera e il Liechtenstein. Di conseguenza un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalle autorità svizzere e riconosciuta dal Liechtenstein non può essere considerata un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata conformemente all'*acquis* nel settore farmaceutico ai fini della legislazione dell'Unione e, in particolare, non può essere considerata un punto di partenza ai fini dell'applicazione delle norme sulla protezione della documentazione tecnica nell'Unione.

## Monaco

Il 1° maggio 2004 è entrato in vigore un accordo tra l'Unione e il Principato di Monaco <sup>(15)</sup>. Sulla base di tale accordo e del regime speciale tra la Francia e il Principato di Monaco del 6 gennaio 2003, le autorità francesi assumono il ruolo di autorità competenti per quanto riguarda l'applicazione della legislazione sui medicinali veterinari ai prodotti fabbricati a Monaco. Le autorità francesi sono responsabili del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Monaco e svolgono ispezioni nei siti di fabbricazione di medicinali veterinari a Monaco. I lotti provenienti da Monaco devono essere considerati come lotti già sottoposti a controlli in uno Stato membro e sono pertanto esentati da ulteriori controlli e ripetizioni delle prove. I lotti rilasciati nei siti di produzione di Monaco possono essere considerati come rilasciati in Francia.

## Regno Unito (Irlanda del Nord)

Conformemente all'accordo sul recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica, in particolare l'articolo 5, paragrafo 4, e l'allegato 2, punto 20, del Quadro di Windsor <sup>(16)</sup>, il regolamento (UE) 2019/6, nonché gli atti giuridici dell'Unione che attuano, integrano, modificano o sostituiscono tale atto giuridico, si applicano al e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord.

### 2.1. Autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Le autorità competenti degli Stati membri sono responsabili del rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari immessi sul mercato nel loro territorio, ad eccezione dei medicinali veterinari per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione dalla Commissione («autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata»).

Per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la domanda deve essere presentata all'autorità competente di uno Stato membro. Tuttavia una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non può essere presentata in uno Stato membro quando lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una domanda o ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso medicinale veterinario da un altro Stato membro o mediante procedura centralizzata <sup>(17)</sup>.

Qualora il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in uno Stato membro intenda richiedere l'autorizzazione per lo stesso medicinale veterinario in un altro o in altri Stati membri, tale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe presentare una domanda negli Stati membri interessati utilizzando la procedura di mutuo riconoscimento <sup>(18)</sup>. Tra la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e la presentazione di una domanda di mutuo riconoscimento devono trascorrere almeno sei mesi <sup>(19)</sup>.

Se al richiedente non è stata rilasciata alcuna autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione per il medicinale veterinario interessato, questi può avvalersi della procedura decentrata e presentare una domanda in tutti gli Stati membri in cui intende chiedere contemporaneamente un'autorizzazione all'immissione in commercio e scegliere uno di essi come Stato membro di riferimento <sup>(20)</sup>.

<sup>(15)</sup> Decisione 2003/885/CE del Consiglio, del 17 novembre 2003, relativa alla conclusione dell'accordo sull'applicazione di taluni atti comunitari sul territorio del Principato di Monaco (GU L 332 del 19.12.2003, pag. 42).

<sup>(16)</sup> Dichiarazione comune n. 1/2023 dell'Unione e del Regno Unito in sede di comitato misto istituito dall'accordo sul recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica del 24 marzo 2023 (GU L 102 del 17.4.2023, pag. 87).

<sup>(17)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 6, del regolamento.

<sup>(18)</sup> Cfr. articolo 46, paragrafo 2, articolo 48, paragrafo 2, e articolo 51 del regolamento.

<sup>(19)</sup> Cfr. articolo 52, paragrafo 3, del regolamento.

<sup>(20)</sup> Cfr. articoli da 48 a 50 del regolamento.

Dopo il completamento di una procedura decentrata o di una procedura di mutuo riconoscimento, l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere estesa ad altri Stati membri secondo la procedura di riconoscimento successivo di cui all'articolo 53 del regolamento.

## 2.2. Autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate

La procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio è obbligatoria per i seguenti medicinali veterinari:

- medicinali veterinari ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive in cellule procariote ed eucariote, nonché metodi a base di ibridomi e anticorpi monoclonali;
- medicinali veterinari destinati a essere utilizzati principalmente come stimolatori (promozione della crescita e aumento della produttività);
- medicinali veterinari contenenti una nuova sostanza attiva, non ancora autorizzata come medicinale veterinario nell'Unione;
- medicinali veterinari contenenti o costituiti da cellule o tessuti allogenicizzati, a meno che non siano costituiti esclusivamente da emocomponenti; e
- medicinali veterinari per terapie innovative <sup>(21)</sup>, a meno che non siano costituiti esclusivamente da emocomponenti.

In alcuni casi, per determinare se un medicinale veterinario rientri nell'ambito di applicazione obbligatorio della procedura centralizzata, può essere necessaria una valutazione scientifica che non è effettuata durante la fase di convalida. Tuttavia, se durante la procedura di valutazione di una domanda presentata alle autorità nazionali competenti risulta che il medicinale veterinario rientra nell'ambito di applicazione della procedura centralizzata, la procedura nazionale non può proseguire <sup>(22)</sup>. Pertanto i potenziali richiedenti che nutrono dubbi sul fatto che un medicinale veterinario possa rientrare nell'ambito di applicazione della procedura centralizzata sono invitati a consultare le pertinenti autorità competenti prima di presentare una domanda mediante procedura nazionale.

Inoltre i richiedenti possono scegliere la procedura centralizzata per qualsiasi altro medicinale veterinario, comprese le versioni generiche dei medicinali autorizzati a livello nazionale, a condizione che non abbiano già ottenuto in uno Stato membro un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per lo stesso medicinale veterinario <sup>(23)</sup>.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata è presentata all'Agenzia. La valutazione scientifica è effettuata dal comitato per i medicinali veterinari («CVMP») dell'Agenzia e sfocia nell'elaborazione di un parere scientifico. Il parere è trasmesso alla Commissione, che adotta una decisione previa consultazione del comitato permanente per i medicinali veterinari (composto dai rappresentanti degli Stati membri e presieduto dalla Commissione).

Un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata è valida in tutta l'Unione e comporta in ciascuno Stato membro i medesimi diritti e obblighi di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo stesso Stato membro.

### Interazione tra le procedure nazionali e centralizzate

Non è consentito il ricorso sia alla procedura nazionale che alla procedura centralizzata per lo stesso medicinale veterinario da parte dello stesso richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio <sup>(24)</sup>.

<sup>(21)</sup> A norma dell'articolo 4, punto 43), del regolamento, i medicinali veterinari per terapie innovative comprendono i medicinali veterinari specificamente concepiti per la terapia genica, la medicina rigenerativa, l'ingegneria tissutale, la terapia con emoderivati, la terapia fagica, nonché altri prodotti derivanti dalle nanotecnologie o qualsiasi altra terapia che è considerata un settore nascente nella medicina veterinaria.

<sup>(22)</sup> Cfr. articolo 46, paragrafo 2, e articolo 48, paragrafo 2, del regolamento.

<sup>(23)</sup> Cfr. articolo 42, paragrafo 4, del regolamento.

<sup>(24)</sup> A norma dell'articolo 8, paragrafo 6, quando presenta una domanda mediante una procedura nazionale, il richiedente è tenuto a fornire una dichiarazione che attesti che egli non ha presentato una domanda in un altro Stato membro o nell'Unione e che non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro o nell'Unione. Inoltre, a norma dell'articolo 42, paragrafo 4, non può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura centralizzata se in uno Stato membro è già stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario.

Sono tuttavia possibili i seguenti scenari:

- le domande a norma degli articoli 18 e 19 possono essere presentate all'Agenzia per medicinali veterinari generici e ibridi in relazione a un medicinale veterinario di riferimento che è stato autorizzato a livello nazionale (anche nell'ambito di procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo), a condizione che il richiedente non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso medicinale veterinario rilasciata a livello nazionale;
- le domande a norma degli articoli 18 e 19 possono essere presentate alle autorità nazionali competenti (anche nell'ambito di procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo) per medicinali generici e ibridi in relazione a un medicinale veterinario di riferimento che è stato autorizzato secondo la procedura centralizzata, ad eccezione dei medicinali veterinari di cui all'articolo 42, paragrafo 2, lettere a), b), d) ed e) (per i quali è obbligatorio essere in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio ottenuta mediante la procedura centralizzata), a condizione che il richiedente non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata per lo stesso medicinale veterinario;
- un'autorizzazione duplicata all'immissione in commercio può essere ottenuta nell'ambito della procedura centralizzata se l'autorizzazione all'immissione in commercio originale è stata rilasciata mediante la procedura centralizzata. Analogamente un'autorizzazione duplicata all'immissione in commercio può essere ottenuta nell'ambito di una procedura nazionale se l'autorizzazione all'immissione in commercio originale è stata rilasciata mediante una procedura nazionale. Non è tuttavia possibile richiedere un'autorizzazione duplicata nell'ambito della procedura centralizzata se l'autorizzazione all'immissione in commercio originale è stata rilasciata dalle autorità nazionali competenti, né richiederla mediante procedura nazionale se l'autorizzazione all'immissione in commercio originale è stata rilasciata mediante procedura centralizzata.

### 2.3. Nozioni di «richiedente» e di «titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio»

Un «richiedente» e un «titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio» possono essere una persona fisica o un'entità giuridica. Tuttavia, ai fini dell'applicazione della normativa sui medicinali veterinari, avere una personalità giuridica distinta non implica necessariamente che ciascuna entità possa essere considerata un richiedente o un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio distinto. Si osserva pertanto che:

- i richiedenti e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso gruppo di società o controllati dalla stessa persona fisica o entità giuridica devono essere considerati come un'unica entità; e
- i richiedenti e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che non appartengono allo stesso gruppo di società e non sono controllati dalla stessa persona fisica o giuridica sono considerati come un unico richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se hanno concluso accordi, taciti o espliciti, relativi all'immissione in commercio dello stesso medicinale veterinario. Sono compresi i casi di attività commerciali congiunte, ma anche i casi in cui una parte concede all'altra il diritto di commercializzare lo stesso medicinale veterinario in cambio del pagamento di oneri o di altri corrispettivi.

### 2.4. Nome di fantasia di un medicinale veterinario

Un'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata a un unico titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio responsabile di immettere sul mercato il medicinale veterinario. L'autorizzazione all'immissione in commercio contiene la denominazione del medicinale veterinario, che può essere un unico nome di fantasia, oppure una denominazione comune o scientifica (se disponibile, la denominazione comune internazionale (INN) della sostanza o delle sostanze attive) corredata di un marchio commerciale o del nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il nome di fantasia/marchio commerciale proposto dovrebbe essere scelto in modo appropriato tenendo conto dell'obiettivo del regolamento di garantire la tutela della salute umana, della sanità animale e dell'ambiente. I richiedenti dovrebbero pertanto evitare nomi di fantasia/marchi commerciali che potrebbero nuocere alla salute pubblica, alla sanità animale o all'ambiente, ad esempio inducendo in errore l'utilizzatore del medicinale veterinario in merito alle proprietà di quest'ultimo.

Si consiglia inoltre ai richiedenti di tenere in considerazione le linee guida «Guideline on the acceptability of names for veterinary medicinal products processed through the centralised procedure»<sup>(25)</sup> e la versione più recente del modello con note per le informazioni sui prodotti veterinari «QRD veterinary product-information annotated template»<sup>(26)</sup>.

<sup>(25)</sup> EMA/328/1998, aggiornato.

<sup>(26)</sup> Cfr. in particolare la sezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa alla denominazione del medicinale veterinario (<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/veterinary-product-information-templates>).

L'uso della stessa denominazione per un medicinale veterinario autorizzato in più di uno Stato membro è vantaggioso, ad esempio dal punto di vista della farmacovigilanza. Di conseguenza, per le domande presentate mediante procedure decentrate, di riconoscimento reciproco o di riconoscimento successivo, per un determinato medicinale veterinario si raccomanda di utilizzare, ogniqualvolta possibile, la stessa denominazione in tutti gli Stati membri. Qualora sia utilizzata una denominazione diversa, ciò dovrebbe essere riportato in una lettera di accompagnamento del richiedente presentata alle pertinenti autorità competenti.

### 2.5. Confezioni combinate

L'immissione in commercio di medicinali veterinari distinti nell'ambito della stessa autorizzazione all'immissione in commercio o nello stesso confezionamento può essere accettata solo in circostanze eccezionali, qualora sia dimostrato che vi sono motivi imperativi di sanità animale o nel caso di medicinali veterinari immunologici costituiti da forme farmaceutiche distinte che dovrebbero essere miscelate prima della somministrazione all'animale. Una giustificazione per l'immissione in commercio di una confezione combinata non può essere collegata a ragioni di convenienza o a scopi commerciali.

La presentazione di una domanda per un'unica autorizzazione all'immissione in commercio in tale scenario dovrebbe essere giustificata dal richiedente e approvata dalle autorità nazionali competenti o, nel caso della procedura centralizzata, dall'Agenzia prima della presentazione della domanda.

### 2.6. Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari sono valide per un periodo illimitato, ad eccezione delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25, che sono valide rispettivamente per un periodo di cinque anni e di un anno <sup>(27)</sup>. Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25 possono essere rinnovate (cfr. sezioni 4.3 e 4.4).

Le autorità nazionali competenti (per i prodotti autorizzati a livello nazionale) o la Commissione (per i prodotti autorizzati mediante procedura centralizzata) possono adottare decisioni di sospensione, revoca o modifica di un'autorizzazione all'immissione in commercio in conformità dell'articolo 130 del regolamento e a norma delle condizioni ivi stabilite. Inoltre, in caso di rischio per la salute pubblica, la sanità animale o l'ambiente, la pertinente autorità competente può vietare la fornitura o imporre il ritiro di medicinali veterinari alle condizioni previste all'articolo 134. Infine possono essere imposte restrizioni temporanee per motivi di sicurezza nelle circostanze previste all'articolo 129.

### Ritiro volontario delle domande

I richiedenti possono decidere di ritirare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio prima che la valutazione sia stata completata, ma sono tenuti a indicare i motivi di tale scelta <sup>(28)</sup>. Lo stesso principio dovrebbe applicarsi in caso di ritiro, da parte del titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di una domanda di variazione prima che la relativa valutazione sia stata completata.

L'autorità nazionale competente o, se del caso, l'Agenzia rendono pubblici il ritiro della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e, se già predisposti, la relazione o il parere pertinenti, dopo aver eliminato tutte le informazioni riservate di natura commerciale <sup>(29)</sup>.

Nel caso di domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate a più di uno Stato membro (nell'ambito delle procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo), i richiedenti possono ritirare la domanda solo per quanto riguarda lo Stato membro o gli Stati membri specifici interessati. Tuttavia il ritiro della domanda dallo Stato membro di riferimento pone fine alla procedura, in quanto non è possibile cambiare Stato membro di riferimento nel corso della stessa.

### Ritiro volontario delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Se il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio desidera chiedere il ritiro di tale autorizzazione, egli dovrebbe presentare una richiesta all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione, indicando i motivi della richiesta di ritiro. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la richiesta dovrebbe essere presentata all'Agenzia. In caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate mediante le procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo, la richiesta dovrebbe essere presentata agli Stati membri interessati dal ritiro volontario, nonché allo Stato membro di riferimento.

<sup>(27)</sup> Cfr. articolo 5, paragrafo 2, e articoli 24 e 27 del regolamento.

<sup>(28)</sup> Cfr. articolo 32, paragrafo 2, del regolamento.

<sup>(29)</sup> Cfr. articolo 32, paragrafo 3, del regolamento.

### **Obbligo di garantire la fornitura e obbligo di comunicare la cessazione della commercializzazione**

A norma dell'articolo 58, paragrafo 2, del regolamento, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti, nei limiti delle proprie responsabilità, a garantire forniture adeguate e continue dei propri medicinali veterinari. In caso di mancato rispetto di tale obbligo, le autorità competenti possono revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio <sup>(30)</sup>. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero pertanto informare le pertinenti autorità competenti in caso di difficoltà connesse alla fornitura.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inoltre tenuti a registrare nella banca dati dei medicinali dell'Unione le date di immissione in commercio dei propri medicinali veterinari autorizzati e le informazioni sulla disponibilità dei medicinali veterinari in ciascuno Stato membro interessato <sup>(31)</sup>. Inoltre i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono informare l'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio di qualsiasi misura intendano adottare al fine di cessare la commercializzazione di un medicinale veterinario prima che tale misura sia adottata, unitamente ai relativi motivi <sup>(32)</sup>.

## **3. DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **3.1. Principi e requisiti generali**

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere presentate per via elettronica utilizzando i formati forniti dall'Agenzia <sup>(33)</sup>.

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero contenere la documentazione tecnica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario in questione, conformemente ai requisiti specifici di cui all'allegato II del regolamento. Inoltre tutte le domande devono contenere le informazioni richieste a norma dell'allegato I del regolamento, nonché una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza <sup>(34)</sup>.

Sono necessarie informazioni supplementari per le domande riguardanti gli animali destinati alla produzione di alimenti <sup>(35)</sup>, le domande riguardanti i medicinali veterinari antimicrobici <sup>(36)</sup> e le domande riguardanti i medicinali veterinari contenenti o costituiti da organismi geneticamente modificati («OGM») <sup>(37)</sup>.

La documentazione tecnica può consistere in studi sulla sicurezza e l'efficacia effettuati dal richiedente così come riferimenti bibliografici.

Indipendentemente dalla base giuridica della domanda, relazioni di valutazione quali la relazione pubblica europea di valutazione («EPAR») per le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate o relazioni analoghe redatte dalle autorità nazionali competenti che possono essere rese pubbliche all'interno o all'esterno dell'Unione non possono essere considerate conformi ai requisiti di cui all'allegato II del regolamento in quanto tali.

### **Autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a obblighi o condizioni**

Le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari possono essere soggette, se del caso, a specifici obblighi e/o condizioni, anche, ma non solo, nel caso delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari antimicrobici e delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 (mercati limitati) e dell'articolo 25 (circostanze eccezionali) del regolamento.

Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate per medicinali veterinari per terapie innovative, può essere preso in considerazione, caso per caso, l'obbligo di realizzare studi successivi all'autorizzazione all'immissione in commercio. Indipendentemente da tale obbligo di realizzare studi successivi all'autorizzazione, i richiedenti di questi prodotti dovrebbero presentare un piano di gestione dei rischi che illustri in dettaglio le misure previste per garantire un seguito adeguato degli animali trattati, al fine di rilevare segnali precoci o ritardati di reazioni avverse e ottenere informazioni sul profilo della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine del medicinale veterinario per terapie innovative interessato <sup>(38)</sup>.

<sup>(30)</sup> Cfr. articolo 130, paragrafo 3, lettera a), del regolamento.

<sup>(31)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 6, del regolamento.

<sup>(32)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 13, del regolamento.

<sup>(33)</sup> Cfr. articolo 6, paragrafo 3, del regolamento.

<sup>(34)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(35)</sup> Cfr. articolo 5, paragrafo 5, e articolo 8, paragrafo 3, del regolamento.

<sup>(36)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 2, del regolamento.

<sup>(37)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 5, del regolamento.

<sup>(38)</sup> Cfr. allegato II, sezione V.1.1.6, del regolamento.

### 3.2. Domande basate su una documentazione tecnica completa

Per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, le domande dovrebbero comprendere una documentazione tecnica completa che dimostri la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto mediante le prove, gli studi preclinici e le sperimentazioni cliniche richiesti. I requisiti standard in materia di dati sono stabiliti nell'allegato II, sezione II (per i medicinali non biologici) e sezione III (per i medicinali biologici); alcuni adeguamenti sono applicabili a specifici tipi di prodotti, come indicato nella sezione V. In tutto il presente documento il termine «documentazione tecnica completa» è utilizzato per fare riferimento ai requisiti in materia di dati stabiliti nelle suddette sezioni dell'allegato II.

In determinate circostanze le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate sulla base di un dossier che non contiene una documentazione tecnica completa (cfr. sezioni 4.3 e 4.4). Sono accettabili, a determinate condizioni, anche le domande che si basano, integralmente o in parte, su dati presentati da un precedente richiedente (cfr. sezioni 4.5, 4.6 e 4.8).

### 3.3. Domande a norma dell'articolo 23 («mercati limitati»)

Quando un medicinale veterinario è destinato al trattamento o alla prevenzione di una malattia che si manifesta raramente o in aree geografiche limitate, o è destinato a specie animali diverse da bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti, può essere presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23, a condizione che il richiedente giustifichi che i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità del medicinale veterinario superano i rischi dovuti alla mancanza di una documentazione tecnica completa sulla sicurezza e/o sull'efficacia <sup>(39)</sup>.

#### 3.3.1. La nozione di mercati limitati

La definizione di mercato limitato è contenuta nell'articolo 4, punto 29), del regolamento. In base a tale definizione, i criteri non cumulativi seguenti determinano le circostanze in cui i medicinali veterinari sono destinati a un mercato limitato:

- criteri connessi all'indicazione: un medicinale veterinario destinato al trattamento o alla prevenzione di malattie che si manifestano raramente o in aree geografiche limitate è considerato destinato a un mercato limitato;
- criteri relativi alle specie di destinazione: un medicinale veterinario destinato a specie animali diverse da bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti è considerato destinato a un mercato limitato.

Se da un lato i criteri legati alle specie di destinazione sono chiari, dall'altro quelli legati all'indicazione possono essere più complessi da applicare nella pratica, in quanto la soglia per definire il mercato limitato è determinata dalla prevalenza della malattia in combinazione con l'indicazione specifica dichiarata per il prodotto.

Per determinare se un medicinale veterinario sia destinato al trattamento o alla prevenzione di malattie che si manifestano raramente o in aree geografiche limitate ci si dovrebbe basare su criteri epidemiologici e scientifici, nonché sulla prassi veterinaria corrente. Ne consegue che le domande di indicazioni artificialmente restrittive non possono essere accolte dalle autorità competenti nell'ambito delle domande a norma dell'articolo 23. Ad esempio una domanda che contiene un'affermazione relativa al trattamento dell'ulcera gastrica dovuta a una causa specifica e limitata è considerata artificialmente restrittiva in quanto il prodotto potrebbe essere utilizzato analogamente anche nell'attuale prassi veterinaria per il trattamento dell'ulcera gastrica derivante da eziologie sottostanti diverse da quella proposta.

#### 3.3.2. Requisiti per un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23

A norma dell'articolo 23 del regolamento, per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato devono essere soddisfatti i seguenti requisiti cumulativi:

- i) **i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità sul mercato del medicinale veterinario superano i rischi dovuti alla mancanza di una documentazione completa.** Nell'interpretare questo requisito è opportuno trovare un equilibrio tra le istanze di facilitare la disponibilità di medicinali veterinari e di limitare i rischi di autorizzare medicinali veterinari che presentano un rapporto beneficio/rischio sfavorevole (a causa delle incertezze legate alla mancanza di una documentazione completa sulla sicurezza e/o sull'efficacia). Inoltre è opportuno tenere conto del principio fondamentale alla base del quadro normativo dell'Unione per i medicinali veterinari, vale a dire la necessità di garantire un elevato livello di tutela della salute pubblica, della sanità animale e dell'ambiente.

<sup>(39)</sup> Cfr. articolo 23 del regolamento, in combinato disposto con l'articolo 4, punto 29).

Alla luce di quanto precede, si può ritenere che il requisito di cui all'articolo 23, paragrafo 1, lettera a), sia soddisfatto se sono soddisfatti i criteri cumulativi seguenti:

- il medicinale veterinario è destinato a essere utilizzato per il trattamento o la prevenzione o per stabilire una diagnosi medica di una malattia gravemente invalidante o potenzialmente letale; e
- vi è un'esigenza medica insoddisfatta (cfr. sezione 4.3.3).

Tali criteri possono essere adattati sulla base dell'esperienza acquisita;

- ii) **è dimostrato un rapporto beneficio/rischio positivo.** La definizione di rapporto beneficio/rischio di cui all'articolo 4, punto 19), del regolamento è applicabile a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese quelle rilasciate a norma dell'articolo 23.

### 3.3.3. *Esigenza medica insoddisfatta*

Ai fini dell'applicazione dell'articolo 23, per «esigenza medica insoddisfatta» si intende una malattia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzato nell'Unione o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale veterinario interessato apporta un vantaggio sostanziale. Il concetto di «vantaggio sostanziale» dovrebbe riferirsi alle caratteristiche intrinseche del prodotto e dovrebbe essere chiaramente dimostrato che tali proprietà intrinseche hanno un impatto positivo rilevante e significativo sull'animale da trattare o sulla salute pubblica.

In generale un vantaggio sostanziale dovrebbe di norma basarsi su un miglioramento sostanziale dell'efficacia o della sicurezza clinica, ad esempio esercitando un impatto sull'insorgenza e sulla durata della malattia o favorendo un miglioramento per quanto concerne la morbilità o la mortalità. In casi eccezionali, anche importanti miglioramenti nella cura degli animali trattati potrebbero essere considerati un vantaggio sostanziale, ad esempio se si prevede che il nuovo medicinale veterinario affronti gravi problemi esistenti di conformità al trattamento. Si sottolinea che il concetto di «vantaggio sostanziale» deve essere interpretato rigorosamente per garantire un livello elevato di salute pubblica e sanità animale.

Esistenza di altri prodotti autorizzati

Qualora esistano sul mercato uno o più medicinali veterinari autorizzati per trattare la malattia in questione nelle specie di destinazione interessate, non si può ritenere che vi sia un'esigenza medica insoddisfatta. In tali casi una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata a norma dell'articolo 23 solo se è dimostrato che il prodotto per il quale si chiede l'autorizzazione fornisce un vantaggio sostanziale rispetto ai medicinali veterinari esistenti.

Nel valutare se un medicinale veterinario autorizzato esista sul mercato <sup>(40)</sup> occorre tener conto del fatto che, mentre le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate sono valide in tutta l'Unione, le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali sono valide solo nel territorio dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Ne consegue che, se un medicinale veterinario è stato autorizzato solo in uno o in alcuni Stati membri, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23 potrebbe, in linea di principio, essere presa in considerazione negli Stati membri in cui una tale autorizzazione non è stata richiesta. A tale riguardo va osservato che una domanda a norma dell'articolo 23 non può essere utilizzata per eludere l'applicazione della procedura di mutuo riconoscimento/riconoscimento successivo per le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti.

Inoltre, quando un medicinale veterinario è già stato autorizzato in uno o più Stati membri per l'indicazione pertinente nelle specie di destinazione interessate, la presentazione di una domanda a norma dell'articolo 23 a tali Stati membri o secondo la procedura centralizzata è possibile solo se è dimostrato un vantaggio sostanziale del medicinale veterinario oggetto della domanda <sup>(41)</sup>.

<sup>(40)</sup> In questo contesto per medicinale veterinario autorizzato si intende un medicinale veterinario che ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio.

<sup>(41)</sup> Ciò vale anche quando il medicinale veterinario interessato rientra nell'ambito di applicazione obbligatorio della procedura centralizzata (tali domande possono essere presentate solo all'Agenzia).

Infine, considerando le incertezze che possono sussistere per i medicinali veterinari autorizzati sulla base di una documentazione sulla sicurezza e/o sull'efficacia non completa, anche per quanto riguarda il periodo di validità di tali autorizzazioni all'immissione in commercio, non si può ritenere che autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25 rispondano in maniera definitiva a un'esigenza medica insoddisfatta. Di conseguenza una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23 non dovrebbe essere preclusa quando le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti pertinenti per la prevenzione, il trattamento o la diagnosi della malattia in questione sono state rilasciate a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25.

#### 3.3.4. **Requisiti in materia di dati**

Sebbene alcuni dati relativi alla sicurezza e/o all'efficacia possano essere omessi, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate a norma dell'articolo 23 devono contenere dati completi sulla qualità e una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza<sup>(42)</sup>. I requisiti supplementari applicabili a tipi specifici di medicinali veterinari restano applicabili anche alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 (ad es. i requisiti supplementari per le domande riguardanti i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le domande riguardanti i medicinali veterinari antimicrobici o le domande riguardanti i medicinali veterinari contenenti o costituiti da OGM).

Il tipo di documentazione tecnica da fornire per dimostrare un rapporto beneficio/rischio positivo deve essere determinato caso per caso dall'autorità di valutazione competente. Si consiglia ai richiedenti di contattare l'autorità competente in merito al contenuto specifico del dossier.

#### 3.3.5. **Informazioni sul prodotto**

L'articolo 23, paragrafo 2, del regolamento, prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali veterinari autorizzati a norma dell'articolo 23 precisi chiaramente che è stata effettuata solo una valutazione limitata della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di dati completi. Inoltre, per tali prodotti, l'articolo 35, paragrafo 1, lettera j), prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto contenga la seguente dichiarazione: «autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per un mercato limitato e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati». Al fine di trasmettere le informazioni previste in entrambi gli articoli, i richiedenti possono utilizzare la seguente dichiarazione:

*autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per un mercato limitato e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati. È stata effettuata solo una valutazione limitata della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di dati completi al riguardo.*

#### 3.3.6. **Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio e riesame**

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate sulla base di una domanda a norma dell'articolo 23 hanno una validità di cinque anni. La validità di tali autorizzazioni all'immissione in commercio può essere prorogata per periodi di cinque anni per un numero illimitato di volte mediante un riesame. Tali domande di riesame dovrebbero dimostrare che il medicinale veterinario in questione continua a essere destinato a un mercato limitato e che i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità del medicinale veterinario continuano a superare i rischi dovuti alla mancanza di una documentazione tecnica completa sulla sicurezza e/o sull'efficacia conformemente all'articolo 23, paragrafo 1, lettere a) e b). Il richiedente è inoltre tenuto a presentare una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio.

La domanda di riesame deve essere presentata all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale (nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la domanda deve essere presentata all'Agenzia) almeno sei mesi prima della scadenza dell'autorizzazione. Ulteriori dettagli sulla procedura sono forniti nell'articolo 24 del regolamento.

#### 3.3.7. **Conversione in autorizzazione all'immissione in commercio standard**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma dell'articolo 23 può essere convertita in un'autorizzazione all'immissione in commercio standard (valida per un periodo di tempo illimitato) quando vengono trasmessi i dati mancanti sulla sicurezza e/o sull'efficacia<sup>(43)</sup>. La trasmissione dei dati mancanti dovrebbe essere effettuata mediante procedura di variazione.

<sup>(42)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 1, lettera c), che è applicabile a tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

<sup>(43)</sup> Cfr. articolo 24, paragrafo 6, del regolamento.

Se e quando, a seguito dell'esame dei dati trasmessi, la pertinente autorità competente conclude che è stata debitamente presentata una documentazione tecnica completa, la dichiarazione contenuta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa alla mancanza di dati completi sarà rimossa e la base giuridica dell'autorizzazione all'immissione in commercio sarà modificata <sup>(44)</sup>.

### 3.3.8. ***Coesistenza di indicazioni autorizzate sulla base di una trasmissione a norma dell'articolo 23 e di indicazioni concesse in forza di un'altra base giuridica***

A norma dell'articolo 23, paragrafo 2, del regolamento, il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali veterinari oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 23 deve specificare che la valutazione è stata effettuata sulla base di dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia. Non è pertanto possibile concedere un'indicazione per un mercato limitato come variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in forza di un'altra base giuridica che si fonda su una documentazione tecnica completa. Ad esempio se il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio intende estendere i termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente per i polli in modo da includere le anatre sulla base di un dossier tecnico non completo, la domanda dovrebbe essere presentata separatamente come domanda a sé stante a norma dell'articolo 23 e non come una variazione della prima autorizzazione. Se concessa, l'autorizzazione all'immissione in commercio per un mercato limitato rientrerà nella stessa autorizzazione all'immissione in commercio della prima autorizzazione ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica.

### 3.4. **Domande a norma dell'articolo 25 («circostanze eccezionali»)**

In circostanze eccezionali connesse alla salute pubblica o alla sanità animale i richiedenti possono presentare una domanda contenente una documentazione tecnica non completa sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia, a condizione che dimostrino che, per ragioni obiettive e verificabili, non è possibile fornire le informazioni mancanti. Inoltre i richiedenti dovrebbero dimostrare che i benefici per la salute pubblica o la sanità animale derivanti dalla disponibilità immediata del prodotto superano i rischi dovuti alla mancanza di documentazione tecnica completa <sup>(45)</sup>.

Sebbene alcuni dati sulla qualità, la sicurezza e/o l'efficacia possano essere omessi, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali devono contenere una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza <sup>(46)</sup>. I requisiti supplementari applicabili a tipi specifici di medicinali veterinari restano applicabili anche alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 25 (ad es. i requisiti supplementari per le domande riguardanti i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le domande riguardanti i medicinali veterinari antimicrobici o le domande riguardanti i medicinali veterinari contenenti o costituiti da OGM).

Si sottolinea che un'autorizzazione all'immissione in commercio non può essere rilasciata a norma dell'articolo 25 se non è dimostrato che il rapporto beneficio/rischio è positivo.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 25 sono assoggettabili all'obbligo di realizzare studi successivi all'autorizzazione e/o a specifici obblighi di segnalazione. Inoltre possono essere imposte specifiche condizioni o restrizioni, in particolare in materia di sicurezza.

L'articolo 26, paragrafo 2, prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali veterinari autorizzati sulla base di una domanda a norma dell'articolo 25 precisi che è stata effettuata solo una valutazione limitata della qualità, della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di dati completi al riguardo. Inoltre l'articolo 35, paragrafo 1, lettera j), prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto contenga la seguente dichiarazione: «autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati». Al fine di trasmettere le informazioni previste in entrambi gli articoli, i richiedenti possono utilizzare la seguente dichiarazione:

*autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali e, di conseguenza, valutazione basata su requisiti di documentazione adattati. È stata effettuata solo una valutazione limitata della qualità, della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di dati completi al riguardo.*

<sup>(44)</sup> Nella banca dati dei medicinali dell'Unione, l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà convertita in una *domanda completa* — nuova sostanza attiva (articolo 8 del regolamento (UE) 2019/6) o in una *domanda completa* — sostanza attiva nota (articolo 8 del regolamento (UE) 2019/6).

<sup>(45)</sup> Cfr. articolo 25 del regolamento.

<sup>(46)</sup> Cfr. articolo 8, paragrafo 1, lettera c), del regolamento, che è applicabile a tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio e riesame**

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate sulla base di una domanda a norma dell'articolo 25 sono valide per un periodo di un anno. La validità di tali autorizzazioni all'immissione in commercio può essere prorogata per un anno per un numero illimitato di volte. Tali domande dovrebbero dimostrare che le circostanze eccezionali connesse alla salute pubblica o alla sanità animale continuano a sussistere. Il richiedente è inoltre tenuto a presentare una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio.

La domanda di riesame deve essere presentata all'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale (nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la domanda deve essere presentata all'Agenzia) almeno tre mesi prima della scadenza dell'autorizzazione. Ulteriori dettagli sulla procedura sono forniti nell'articolo 27 del regolamento.

### **Conversione in autorizzazione all'immissione in commercio standard**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma dell'articolo 25 può essere convertita in un'autorizzazione all'immissione in commercio standard (valida per un periodo di tempo illimitato) quando vengono trasmessi i dati mancanti sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia<sup>(47)</sup>. La trasmissione dei dati mancanti dovrebbe essere effettuata mediante procedura di variazione.

Se, a seguito dell'esame dei dati trasmessi, l'autorità competente pertinente conclude che è stata debitamente presentata una documentazione tecnica completa, la dichiarazione contenuta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa alla mancanza di dati completi sarà rimossa e la base giuridica dell'autorizzazione all'immissione in commercio sarà modificata<sup>(48)</sup>.

## **3.5. Domande a norma dell'articolo 18 («domande generiche»)**

### **3.5.1. Osservazioni generali**

Secondo l'articolo 4, punto 9) del regolamento, un «medicinale veterinario generico» è un «medicinale veterinario che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, e riguardo al quale è dimostrata una bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento».

#### **«Stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive»**

I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva, a meno che non abbiano proprietà notevolmente diverse a livello di sicurezza o efficacia<sup>(49)</sup>. Spetta al richiedente dimostrare che tale differenza non incide in modo significativo sulla sicurezza e sull'efficacia della sostanza attiva contenuta nel medicinale veterinario generico oggetto della domanda rispetto alla sicurezza e all'efficacia della sostanza attiva contenuta nel medicinale veterinario di riferimento. Qualora informazioni supplementari relative a modifiche della natura della sostanza attiva non possano stabilire l'assenza di differenze significative per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia, è opportuno presentare una domanda conformemente ai requisiti di cui all'articolo 19.

Non vi è alcuna valutazione delle proprietà della sostanza attiva durante la fase di convalida. Pertanto nei casi in cui, durante la valutazione di una domanda presentata a norma dell'articolo 18, risulti evidente che, a causa di differenze in termini di sicurezza o di efficacia, la sostanza attiva contenuta nel medicinale veterinario oggetto della domanda generica non può essere considerata la stessa del medicinale veterinario di riferimento, la domanda non può essere valutata a norma dell'articolo 18.

I richiedenti dovrebbero quindi ritirare la domanda oppure, se sono in grado di fornire la documentazione tecnica richiesta per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario entro i termini della procedura in corso, richiedere una modifica della base giuridica di quanto hanno trasmesso in modo che possa essere effettuata una valutazione a norma dell'articolo 19. La possibilità di chiedere una modifica della base giuridica può essere presa in considerazione solo quando

<sup>(47)</sup> Cfr. articolo 27, paragrafo 6, del regolamento.

<sup>(48)</sup> Nella banca dati dei medicinali dell'Unione, l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà convertita in una *domanda completa* — nuova sostanza attiva (articolo 8 del regolamento (UE) 2019/6) o in una *domanda completa* — sostanza attiva nota (articolo 8 del regolamento (UE) 2019/6).

<sup>(49)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 2, del regolamento.

la quantità di dati tecnici necessari per dimostrare la sicurezza e l'efficacia del prodotto è limitata. Per contro, se la quantità di documentazione tecnica supplementare necessaria per dimostrare la sicurezza e l'efficacia è sostanziale, le autorità competenti non saranno in grado di valutare i nuovi dati entro i termini della procedura in corso e pertanto è opportuno presentare una nuova domanda a norma dell'articolo 19. Inoltre una modifica della base giuridica può essere presa in considerazione dalle autorità competenti solo quando tale richiesta è presentata prima del termine per rispondere alla prima serie di domande.

I richiedenti dovrebbero tenere conto del fatto che la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio si concluderà con esito negativo se non riuscissero a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto entro i termini della procedura in corso; inoltre si sottolinea che la documentazione tecnica da presentare nel contesto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 19 può essere notevole. I richiedenti dovrebbero inoltre ricordare che, quando i cambiamenti relativi alla sostanza attiva sono tali da dover considerare quest'ultima come una sostanza attiva differente, la valutazione a norma dell'articolo 19 non è appropriata e dovrebbe essere presentata una domanda a norma dell'articolo 8 e, se del caso, dell'allegato II, sezione II (per i medicinali non biologici) o sezione III (per i medicinali biologici).

Di conseguenza si raccomanda vivamente ai richiedenti di esaminare attentamente le eventuali differenze nella sostanza attiva del medicinale veterinario oggetto della domanda — rispetto alla sostanza attiva del medicinale veterinario di riferimento — prima di presentare le loro osservazioni e di consultare, se del caso, le autorità competenti.

Sebbene il requisito dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa si applichi solo alla sostanza o alle sostanze attive e non agli altri componenti del prodotto, le differenze nella composizione dell'eccipiente o nelle impurezze non devono comportare differenze significative per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia <sup>(30)</sup>.

#### «Stessa forma farmaceutica»

Questo criterio relativo alla stessa forma farmaceutica contenuto nella definizione di medicinale veterinario generico è valutato con riferimento ai termini standard per le forme farmaceutiche stabiliti dalla Farmacopea europea.

Secondo la Corte di giustizia occorre tener conto, ai fini della determinazione della forma farmaceutica di un medicinale, della forma in cui quest'ultimo è presentato e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica. In questo contesto, medicinali veterinari che si presentano sotto forma di una soluzione che per essere somministrata va diluita in acqua si possono considerare come aventi la stessa forma farmaceutica, a condizione che le differenze relative alla forma di somministrazione non appaiano significative da un punto di vista scientifico <sup>(31)</sup>.

Inoltre l'articolo 18, paragrafo 3, del regolamento stabilisce che le varie forme orali a rilascio immediato, che comprenderebbero compresse, capsule, soluzioni orali e sospensioni, sono considerate la stessa forma farmaceutica.

#### «Bioequivalenza»

Orientamenti relativi alla definizione e alla dimostrazione della bioequivalenza sono disponibili nelle pubblicazioni «Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products <sup>(32)</sup>» o «VICH GL52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study <sup>(33)</sup>».

A norma dell'articolo 18, paragrafo 1, lettera a), del regolamento, non è necessario fornire studi di biodisponibilità se il richiedente è in grado di fornire una giustificazione. Tali esenzioni dalla necessità di dimostrare la bioequivalenza in vivo dovrebbero essere giustificate nella domanda. Per valutare la fondatezza delle giustificazioni fornite dal richiedente, le autorità competenti prenderanno in considerazione anche gli orientamenti pertinenti pubblicati, in particolare quelli cui si è fatto riferimento sopra.

<sup>(30)</sup> Cfr. ad es. sentenza del 20 gennaio 2005, *Smithkline Beecham*, C-74/03, EU:C:2005:39.

<sup>(31)</sup> Cfr. ad es. sentenza del 29 aprile 2004, *Novartis Pharmaceuticals*, C-106/01, EU:C:2004:245.

<sup>(32)</sup> EMA/CVMP/016/2000, aggiornato.

<sup>(33)</sup> EMA/CVMP/VICH/751935/2013 – Corr.

Qualora la bioequivalenza non possa essere dimostrata mediante studi di biodisponibilità e non sia applicabile una deroga, dovrebbe essere presentata una domanda per medicinali ibridi a norma dell'articolo 19. La dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia nel contesto di una domanda a norma dell'articolo 19 in cui non è possibile dimostrare la bioequivalenza con un medicinale veterinario di riferimento può richiedere la presentazione di una consistente documentazione tecnica. Si consiglia ai richiedenti di consultare le autorità competenti in merito alla documentazione tecnica appropriata da fornire in questo scenario.

### 3.5.2. **Medicinali veterinari biologici**

Per le domande presentate a norma dell'articolo 18, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario generico sono determinate facendo riferimento al dossier di un medicinale veterinario precedentemente autorizzato rispetto al quale è dimostrata la bioequivalenza.

Poiché la caratterizzazione dei medicinali biologici è intrinsecamente legata alle materie prime e ai materiali di partenza, nonché al processo di produzione e ai relativi controlli, e considerando che i dettagli sul processo di produzione e di controllo dei medicinali veterinari costituiscono generalmente informazioni di proprietà riservata non accessibili al pubblico, per i medicinali veterinari biologici (compresi quelli immunologici) le domande generiche non sono considerate adeguate. Per tali prodotti in linea di principio dovrebbe essere presentata una domanda ibrida a norma dell'articolo 19 <sup>(54)</sup>.

A tale riguardo si sottolinea che una domanda a norma dell'articolo 18 può essere presa in considerazione in relazione a un medicinale veterinario biologico di riferimento solo se le materie prime e i materiali di partenza, nonché il processo di produzione e i controlli del medicinale veterinario oggetto della domanda, sono gli stessi del medicinale veterinario di riferimento. Qualora ciò non possa essere dimostrato, è opportuno presentare una domanda a norma dell'articolo 19.

### 3.5.3. **Domande generiche presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento**

Una domanda presentata a norma dell'articolo 18 non può essere presentata contemporaneamente a una domanda per un medicinale veterinario di riferimento corrispondente. Infatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento può presentare una domanda sulla base dell'articolo 18 per il proprio medicinale veterinario (generico), purché siano soddisfatti tutti i requisiti di cui all'articolo 18, compresa la condizione che il periodo di protezione della documentazione tecnica sia scaduto o scadrà in meno di due anni.

Nello scenario descritto, l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento e l'autorizzazione all'immissione in commercio della versione generica di detto medicinale veterinario fanno parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica. Le differenze di qualità tra i due prodotti dovrebbero essere spiegate al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico, a meno che il dossier sulla qualità non sia lo stesso.

Per contro le domande presentate a norma dell'articolo 21 possono essere presentate in qualsiasi momento dopo l'autorizzazione del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando.

### 3.5.4. **Medicinale veterinario di riferimento**

#### 3.5.4.1. *Autorizzazioni all'immissione in commercio che possono essere utilizzate come medicinali veterinari di riferimento*

Il termine «medicinale veterinario di riferimento» è definito all'articolo 4, punto 8), del regolamento come «un medicinale veterinario autorizzato ai sensi degli articoli 44, 47, 49, 52, 53 o 54 di cui all'articolo 5, paragrafo 1, sulla base di una domanda presentata ai sensi dell'articolo 8». Pertanto, sulla base di tale definizione, il medicinale veterinario di riferimento può essere stato autorizzato secondo la procedura centralizzata o una procedura nazionale (comprese le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in un unico Stato membro, nonché le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in più Stati membri secondo la procedura decentrata, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo).

<sup>(54)</sup> Cfr. allegato II, sezione IV.1.1, del regolamento.

Il medicinale veterinario di riferimento deve essere stato autorizzato sulla base di una domanda presentata a norma dell'articolo 8. Il concetto di «medicinale veterinario di riferimento» dovrebbe essere interpretato tenendo conto degli obiettivi del regolamento di aumentare la disponibilità di medicinali veterinari, garantendo nel contempo un elevato livello di tutela della salute pubblica e della sanità animale. Ulteriori chiarimenti in merito all'interpretazione del concetto di «medicinale veterinario di riferimento» sono forniti di seguito:

- a) autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a seguito della presentazione di una documentazione tecnica completa

Qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a seguito della presentazione di una documentazione tecnica completa (cfr. sezione 4.2) può essere utilizzata come medicinale veterinario di riferimento, a condizione che il periodo di protezione della documentazione tecnica previsto nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento sia scaduto o scada entro meno di due anni. A fini di chiarezza si osserva che anche le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari in associazione rilasciate a norma dell'articolo 20 del regolamento possono essere utilizzate come medicinali veterinari di riferimento;

- b) autorizzazioni all'immissione in commercio generiche e ibride <sup>(55)</sup>

In linea di principio la sicurezza e l'efficacia di un medicinale veterinario non possono essere dimostrate con riferimento a un medicinale veterinario che, a sua volta, fonda la propria sicurezza ed efficacia sulla dimostrazione della bioequivalenza con un terzo medicinale. Ciò è dovuto al fatto che, in uno scenario «da generico a generico» non si può dedurre che vi sia un grado sufficiente di bioequivalenza tra i medicinali veterinari generici confrontati («da generico a generico») e il medicinale veterinario di riferimento originale <sup>(56)</sup>. Ciò è illustrato nell'esempio seguente:

- prodotto A: medicinale veterinario di riferimento;
- prodotto B: è dimostrata la bioequivalenza all'80 % con il prodotto A ⇒ autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico;
- prodotto C: bioequivalenza all'80 % con il prodotto B ⇒ la bioequivalenza tra il prodotto C e il prodotto A è al 64 %, quindi non è sufficiente a sostenere il profilo della sicurezza e dell'efficacia del prodotto C.

Un medicinale veterinario autorizzato sulla base della sua bioequivalenza con un altro prodotto può essere accettato come medicinale veterinario di riferimento solo nei casi eccezionali in cui possa essere escluso il rischio di deriva generica (*generic drift*). In particolare questo approccio può essere accettato per prodotti che hanno la stessa composizione qualitativa delle sostanze attive, fanno parte dello stesso processo di sviluppo e sono detenuti dallo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come illustrato negli esempi che seguono.

#### Esempio 1

- Le formulazioni A e B sono soluzioni acquose orali aventi la stessa composizione qualitativa della sostanza attiva e nessuna differenza rilevante negli eccipienti. L'unica differenza tra le due formulazioni è la concentrazione della sostanza attiva;
- la formulazione A è stata autorizzata sulla base della presentazione della documentazione tecnica pertinente. La formulazione B è stata autorizzata sulla base della bioequivalenza con la formulazione A. Entrambe le formulazioni fanno parte dello stesso processo di sviluppo e sono sempre appartenute allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- la formulazione B può essere utilizzata come medicinale veterinario di riferimento in una domanda presentata da una terza parte.

#### Esempio 2

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto A (autorizzazione rilasciata sulla base della presentazione della documentazione tecnica pertinente) chiede successivamente un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico per il prodotto B. Il prodotto A è il medicinale veterinario di riferimento;

<sup>(55)</sup> La presente sezione non tratta lo scenario di nuove indicazioni, nuove specie di destinazione, nuovi dosaggi, nuove forme farmaceutiche o nuove vie di somministrazione sviluppati dai titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio generica o ibrida e supportati dalla documentazione tecnica pertinente. I potenziali richiedenti che intendono ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio facendo riferimento alla documentazione tecnica elaborata da tali titolari (dopo che il periodo di protezione dei dati pertinente è scaduto o se scadrà in meno di due anni) dovrebbero prendere in considerazione la sezione 4.6 e in particolare la sottosezione relativa ai requisiti in materia di dati.

<sup>(56)</sup> Una bioequivalenza tra l'80 % e il 125 % è generalmente considerata accettabile, come spiegato nelle linee guida «Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products».

- i dossier sulla qualità per i prodotti A e B sono identici;
- il prodotto B può essere utilizzato come medicinale veterinario di riferimento in una domanda presentata da una terza parte, se non sono più disponibili nell'Unione lotti del prodotto A per condurre studi di bioequivalenza.

### Esempio 3

- Il prodotto A è stato sviluppato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio A (autorizzazione concessa sulla base della presentazione della documentazione tecnica pertinente). Il prodotto B, che contiene la stessa sostanza attiva e ha la stessa forma farmaceutica, è stato sviluppato in modo indipendente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio B (autorizzazione ugualmente concessa sulla base della presentazione della documentazione tecnica pertinente);
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio A ha acquistato il prodotto B. Tuttavia la bioequivalenza tra il prodotto A e il prodotto B non è mai stata dimostrata né valutata;
- i prodotti A e B non possono essere automaticamente considerati prodotti bioequivalenti e intercambiabili, in particolare in vista di una successiva domanda generica per il prodotto C. Benché i prodotti A e B possano teoricamente essere bioequivalenti, è opportuno tenere conto delle differenze nello sviluppo e nella fabbricazione del prodotto, a meno che la fabbricazione e i controlli per il prodotto B non siano stati completamente allineati a quelli del prodotto A dopo l'acquisizione;
- il medicinale veterinario di riferimento per il prodotto generico C può essere soltanto il prodotto A o il prodotto B, rispetto al quale è stata effettivamente dimostrata la bioequivalenza. Non è necessariamente possibile eseguire un riferimento combinato ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto A e del prodotto B al fine di chiedere l'autorizzazione del prodotto C nello scenario summenzionato semplicemente sulla base del fatto che i prodotti A e B hanno la stessa composizione qualitativa delle sostanze attive e ora appartengono allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a meno che il rischio di deriva generica non sia stato valutato in modo soddisfacente dal punto di vista scientifico.

Si consiglia vivamente ai potenziali richiedenti di consultare le pertinenti autorità competenti prima di presentare una domanda a norma dell'articolo 18 basata su un medicinale veterinario di riferimento che, a sua volta, è stato autorizzato sulla base della bioequivalenza a un terzo prodotto;

#### c) autorizzazioni per mercati limitati rilasciate a norma dell'articolo 23

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a seguito di una domanda presentata a norma dell'articolo 23 del regolamento possono essere utilizzate come medicinale veterinario di riferimento a condizione che siano soddisfatti tutti i requisiti per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico, nonché il requisito di cui all'articolo 23, paragrafo 1.

Qualsiasi obbligo specifico cui è soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento ritenuto appropriato anche per il medicinale veterinario generico dovrebbe essere imposto all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico. Le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario generico dovrebbero inoltre precisare che tale prodotto è stato autorizzato sulla base di una bioequivalenza con un medicinale veterinario di riferimento cui è stata rilasciata un'autorizzazione per un mercato limitato e che è stata effettuata solo una valutazione limitata della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di documentazione tecnica completa (cfr. a tal proposito la sezione 4.3.5);

#### d) autorizzazioni all'immissione in commercio in circostanze eccezionali

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a seguito di una domanda presentata a norma dell'articolo 25 del regolamento possono essere utilizzate come medicinale veterinario di riferimento a condizione che siano soddisfatti tutti i requisiti per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico, nonché il requisito di cui all'articolo 25.

Qualsiasi obbligo specifico cui è soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento ritenuto appropriato anche per il medicinale veterinario generico dovrebbe essere imposto all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico. Le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario generico dovrebbero inoltre precisare che tale prodotto è stato autorizzato sulla base di una bioequivalenza con un medicinale veterinario di riferimento cui è stata rilasciata un'autorizzazione in circostanze eccezionali e che è stata effettuata solo una valutazione limitata della qualità, della sicurezza o dell'efficacia a causa della mancanza di documentazione tecnica completa (cfr. a tal proposito la sezione 4.4);

e) autorizzazioni all'immissione in commercio basate sul consenso informato

I medicinali veterinari autorizzati a seguito di domande basate sul consenso informato presentate a norma dell'articolo 21 del regolamento possono essere utilizzati come medicinali veterinari di riferimento;

f) autorizzazioni all'immissione in commercio basate sui dati bibliografici

I medicinali veterinari autorizzati a seguito di domande basate sui dati bibliografici presentate a norma dell'articolo 22 del regolamento possono essere utilizzati come medicinali veterinari di riferimento. A norma dell'articolo 18, paragrafo 1, lettera c), del regolamento, la presentazione di una domanda generica può avvenire solo a condizione che il periodo di protezione della documentazione tecnica del medicinale veterinario di riferimento sia scaduto o scada in meno di due anni. Mentre la documentazione tecnica di dominio pubblico può essere invocata da qualsiasi richiedente per presentare una distinta domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata sui dati bibliografici, il dossier bibliografico specifico presentato per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere considerato documentazione tecnica ai sensi dell'articolo 38, paragrafo 1, del regolamento. Pertanto la presentazione di una domanda generica a norma dell'articolo 18 è possibile solo dopo la scadenza del periodo di protezione del dossier tecnico presentato.

#### 3.5.4.2. *Medicinale veterinario di riferimento che non beneficia di protezione*

A norma dell'articolo 18, paragrafo 1, lettera c), una domanda generica deve dimostrare che il periodo di protezione della documentazione tecnica previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento è scaduto o scadrà in meno di due anni. Ne consegue che le domande generiche non possono essere presentate più di due anni prima della data di scadenza della protezione della documentazione tecnica del medicinale veterinario di riferimento. Ulteriori dettagli sulla protezione della documentazione tecnica sono forniti nella sezione 6.

#### 3.5.4.3. *Medicinale veterinario di riferimento non più autorizzato nell'Unione*

Occorre fare riferimento a un medicinale veterinario che è autorizzato o è stato autorizzato nell'Unione (ossia è possibile fare riferimento a un medicinale veterinario che ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio anche se tale autorizzazione all'immissione in commercio non esiste più al momento della presentazione della domanda generica) e conformemente al diritto dell'Unione <sup>(57)</sup>.

Nel caso in cui il medicinale veterinario di riferimento non sia più prodotto e immesso sul mercato dell'Unione, la dimostrazione della bioequivalenza con il medicinale veterinario di riferimento mediante studi di biodisponibilità dovrebbe tuttavia essere effettuata su lotti che sono stati autorizzati nell'Unione, a meno che non si applichi una deroga agli studi di bioequivalenza (cfr. sezione 4.5.1, sottosezione «Bioequivalenza»).

Quando nel territorio dell'Unione non sono più disponibili lotti del medicinale veterinario di riferimento, può essere presentata una domanda a norma dell'articolo 19 o dell'articolo 22.

Tuttavia, poiché l'efficacia e la sicurezza in una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 18 sono dimostrate sulla base di un rimando alle informazioni contenute nel dossier di autorizzazione del medicinale veterinario di riferimento, se il medicinale veterinario di riferimento è stato ritirato per motivi connessi alla salute pubblica, alla sanità animale o all'ambiente, non può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 18. Un principio analogo si applica nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio presentate a norma dell'articolo 19.

#### *Ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento*

Il ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio su richiesta del titolare quando si avvicina la scadenza del periodo di protezione della documentazione tecnica può ostacolare l'ingresso sul mercato dei medicinali generici. Come spiegato nella sezione 3.6, qualsiasi richiesta di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere motivata. Si sottolinea che il ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio con l'unico scopo di impedire l'ingresso sul mercato di medicinali generici può costituire una violazione delle disposizioni del diritto della concorrenza, anche se tale ritiro è consentito dalla normativa dell'Unione sui medicinali veterinari <sup>(58)</sup>.

<sup>(57)</sup> Cfr. considerando 34 del regolamento.

<sup>(58)</sup> Cfr., ad esempio, sentenza del 6 dicembre 2012, *AstraZeneca/Commissione*, causa C-457/10 P, EU:C:2012:770.

È stato osservato che talvolta i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari autorizzati sulla base di prove, studi e sperimentazioni cliniche presentano una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio generica del proprio medicinale veterinario di riferimento (cosiddetto «autogenerico») e chiedono il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale veterinario di riferimento, ostacolando così l'accesso al mercato di altri medicinali generici. A parte la potenziale violazione del diritto della concorrenza che tali strategie possono comportare, dal punto di vista della normativa dell'Unione sui medicinali veterinari il medicinale veterinario di riferimento originale e l'autogenerico hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e appartengono allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ne consegue che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 18 presentate da una terza parte che utilizza l'autogenerico come medicinale veterinario di riferimento possono essere accettate se il rischio di deriva generica può essere escluso come spiegato nella sezione 4.5.4.1.

#### 3.5.4.4. *Modifiche che incidono sul profilo della sicurezza o dell'efficacia del medicinale veterinario di riferimento*

Qualora durante il ciclo di vita del medicinale veterinario generico si confermi che il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario di riferimento non è più positivo o che, se del caso, le condizioni per prorogare la validità di un'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25 non sono più soddisfatte o che altrimenti la sua autorizzazione all'immissione in commercio è ritirata, sospesa o revocata dalle autorità competenti a norma dell'articolo 130 o sono imposte restrizioni temporanee per motivi di sicurezza a norma dell'articolo 129, sarebbero necessarie azioni adeguate anche nei confronti dei medicinali veterinari generici del medicinale veterinario di riferimento in questione.

Per contro, se il medicinale veterinario di riferimento è ritirato su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi non connessi alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia dello stesso, non si può presupporre automaticamente un impatto sul profilo della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario generico. Tuttavia in alcuni casi possono essere necessarie azioni adeguate nei confronti del medicinale veterinario generico per garantire che il suo rapporto beneficio/rischio continui ad essere positivo (ad esempio se l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento prevede la realizzazione di uno studio successivo all'immissione in commercio per confermare l'efficacia o la sicurezza). In generale qualsiasi evento che abbia un impatto sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicinale veterinario di riferimento e che sia pertinente per il medicinale veterinario generico dovrebbe essere considerato come una nuova informazione che influisce sul rapporto beneficio/rischio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico ai fini dell'articolo 58, paragrafo 10, del regolamento.

#### 3.5.4.5. *«Medicinale veterinario di riferimento europeo»*

Nel quadro delle procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo, un medicinale veterinario di riferimento dovrebbe essere identificato nello Stato membro di riferimento. Nel caso in cui non vi sia alcun medicinale autorizzato nello Stato membro di riferimento, il richiedente può scegliere un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro come medicinale veterinario di riferimento, ossia un medicinale veterinario di riferimento europeo. A norma dell'articolo 18, paragrafo 4, una domanda generica può inoltre essere presentata in uno Stato membro anche se il medicinale veterinario di riferimento non è mai stato autorizzato in tale Stato membro. In tal caso dovrebbe essere identificato un medicinale veterinario di riferimento autorizzato in un altro Stato membro, il cosiddetto medicinale veterinario di riferimento europeo.

In questi casi il richiedente deve indicare nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale veterinario di riferimento è o è stato autorizzato. È inoltre necessario che il periodo di protezione della documentazione tecnica sia scaduto.

L'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda, o l'Agenzia, può chiedere informazioni sul medicinale veterinario di riferimento all'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali informazioni devono essere trasmesse al richiedente entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta <sup>(59)</sup>.

<sup>(59)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 5, del regolamento.

#### 3.5.4.6. *Medicinale veterinario di riferimento non armonizzato nell'Unione europea*

Per ragioni storiche il medicinale veterinario di riferimento identificato nella procedura può avere autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali che presentano diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'Unione (disarmonia orizzontale del medicinale veterinario di riferimento). Ciò non dovrebbe impedire che il medicinale veterinario autorizzato sulla base dell'articolo 18 abbia lo stesso riassunto delle caratteristiche del prodotto in tutta l'Unione (armonizzazione orizzontale del medicinale veterinario generico). Gli Stati membri interessati dovrebbero riconoscere la valutazione effettuata dallo Stato membro di riferimento, tranne nel caso in cui nutrano preoccupazioni circa l'esistenza di un grave rischio potenziale per la salute umana o la sanità animale o per l'ambiente in relazione al contenuto della domanda in esame. In questo caso tali preoccupazioni dovrebbero essere sollevate e discusse nel contesto della pertinente procedura di valutazione.

Le differenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'Unione potrebbero anche indurre le autorità competenti a proporre il medicinale veterinario di riferimento per la procedura di armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto a norma dell'articolo 70 del regolamento.

#### 3.5.5. **Altre specificità delle domande a norma dell'articolo 18**

##### 3.5.5.1. *Informazioni supplementari sugli aspetti ambientali*

Per i medicinali veterinari autorizzati prima del 1° ottobre 2005 non erano richieste informazioni sugli impatti ambientali derivanti dall'uso dei medicinali veterinari. Se il medicinale veterinario di riferimento è stato autorizzato prima del 1° ottobre 2005, le autorità competenti possono esigere che una domanda generica contenga dati sulla sicurezza riguardo ai rischi potenziali che il medicinale veterinario generico comporta per l'ambiente <sup>(60)</sup>.

##### 3.5.5.2. *Informazioni supplementari sulla resistenza antimicrobica o antiparassitaria*

Il regolamento prevede che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate a norma dell'articolo 18 o dell'articolo 19 riguardanti i medicinali veterinari antimicrobici o antiparassitari forniscano informazioni sul rischio di sviluppo rispettivamente di resistenza antimicrobica o antiparassitaria <sup>(61)</sup>.

##### 3.5.5.3. *Informazioni sul prodotto*

Le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario generico dovrebbero essere essenzialmente simili a quelle sul medicinale veterinario di riferimento <sup>(62)</sup>. Tuttavia tali informazioni possono essere diverse nei casi seguenti:

- il medicinale generico di un medicinale veterinario di riferimento che non è stato armonizzato (cfr. sezione 4.5.4.6);
- informazioni specifiche legate alle differenze di qualità, in particolare l'uso di eccipienti diversi;
- talune indicazioni o forme farmaceutiche sono ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico <sup>(63)</sup>;
- la documentazione tecnica a sostegno di una o più indicazioni nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento beneficia ancora della protezione al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico. I dettagli sulla protezione della documentazione tecnica presentata a sostegno delle indicazioni sono forniti nella sezione 6.4.1;
- la documentazione tecnica a sostegno di determinati dosaggi, forme farmaceutiche o vie di somministrazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento beneficia ancora della protezione di cui all'articolo 40, paragrafo 5, al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico;

<sup>(60)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 7, del regolamento. Cfr. anche «Reflection paper on the interpretation of Article 18(7) of Regulation (EU) 2019/6» (EMA/CVMP/ERA/622045/2020).

<sup>(61)</sup> Cfr. allegato II, sezioni IV.1.3, IV.1.4 e IV.2.2, del regolamento.

<sup>(62)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 6, del regolamento.

<sup>(63)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 6, del regolamento.

- la documentazione tecnica a sostegno della fissazione dei limiti massimi di residui (LMR) pertinenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento beneficia ancora della protezione di cui all'articolo 40, paragrafo 4, al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario generico;
- qualora una domanda generica riguardi un medicinale veterinario di riferimento autorizzato prima del 1° ottobre 2005, le informazioni sul prodotto dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico possono dover comprendere, se del caso, informazioni sui rischi per l'ambiente, comprese le eventuali misure di attenuazione dei rischi necessarie;
- qualora una domanda generica riguardi un medicinale veterinario antimicrobico o antiparassitario, possono essere richieste informazioni sul rischio di sviluppo di resistenza antimicrobica o antiparassitaria, comprese le eventuali misure di attenuazione dei rischi necessarie (anche se tali informazioni non sono fornite nelle informazioni sul prodotto del medicinale veterinario di riferimento poiché la sua autorizzazione è anteriore all'applicazione del regolamento).

Si noti che, negli ultimi due scenari, le differenze tra le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario generico e del medicinale veterinario di riferimento dovrebbero essere temporanee. Qualora, in base alla valutazione dei dati sui rischi per l'ambiente o sul rischio di sviluppo di resistenza antimicrobica/antiparassitaria, siano aggiunte informazioni specifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale veterinario generico, i titolari del medicinale veterinario di riferimento sono tenuti, a norma dell'articolo 58, ad aggiornare le informazioni sul prodotto, se del caso (cfr. sezione 5.1).

### 3.6. Domande a norma dell'articolo 19 («domande ibride»)

#### 3.6.1. Osservazioni generali

Le domande basate sull'articolo 19 del regolamento riguardano medicinali veterinari simili a un medicinale veterinario di riferimento, ma che non soddisfano le condizioni per una domanda a norma dell'articolo 18. In particolare l'articolo 19 riguarda i medicinali veterinari che non soddisfano la definizione di «medicinale veterinario generico» o i casi in cui la sicurezza e/o l'efficacia non possono essere corroborate esclusivamente dimostrando la bioequivalenza con un medicinale veterinario già autorizzato (ad esempio nei casi in cui si richiede un'indicazione o una specie di destinazione non inclusa nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento).

Gli articoli 18 e 19 sono strettamente collegati, come dimostra il fatto che l'articolo 19 stabilisce le condizioni e i requisiti per presentare una domanda «in deroga all'articolo 18, paragrafo 1»<sup>(64)</sup>. Le considerazioni relative al «medicinale veterinario di riferimento» di cui alla sezione 4.5.4 sono generalmente pertinenti anche per le domande presentate a norma dell'articolo 19. Analogamente le considerazioni di cui alla sezione 4.5.5 sono pertinenti anche per le domande di cui all'articolo 19, fatti salvi gli adeguamenti specifici delle informazioni sul prodotto che possono essere necessari per tenere conto delle differenze specifiche tra il medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 19 e il medicinale veterinario di riferimento.

Si sottolinea che, nei casi in cui non sia possibile dimostrare la bioequivalenza con un medicinale veterinario di riferimento, una domanda a norma dell'articolo 19 può essere accolta solo se sono forniti dati sufficienti a corroborare la sicurezza e l'efficacia del prodotto.

#### 3.6.2. Requisiti in materia di dati

La portata della documentazione supplementare richiesta nel quadro di una domanda a norma dell'articolo 19 dipende ad esempio dalle modifiche introdotte rispetto al medicinale veterinario di riferimento (come nuovi dosaggi, nuove vie di somministrazione, nuove indicazioni, nuove specie di destinazione, differenze nelle materie prime o nel processo di fabbricazione nel caso dei medicinali biologici ecc.) e sarà oggetto di valutazione scientifica da parte della pertinente autorità competente. Nella sezione 7 sono trattati aspetti relativi alla tutela dell'ambiente, nonché considerazioni in materia di salute umana.

<sup>(64)</sup> Ciò è pertinente anche ai fini dell'applicazione dell'articolo 41 del regolamento.

I richiedenti che intendono introdurre indicazioni, specie di destinazione, dosaggi, forme farmaceutiche o vie di somministrazione che non fanno parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento, ma che sono stati inclusi nei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio (diversa) (dopo che l'eventuale periodo di protezione applicabile della documentazione tecnica pertinente è scaduto o se scadrà in meno di due anni) saranno tenuti a fornire dati supplementari a sostegno del fatto che gli elementi aggiuntivi dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente possono essere aggiunti anche alla loro autorizzazione all'immissione in commercio. Dal momento che la portata dei dati supplementari richiesti dipende dalle caratteristiche specifiche del medicinale veterinario interessato, i richiedenti sono invitati a discutere la questione con l'Agenzia (nel caso di una potenziale autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata) o con le pertinenti autorità nazionali competenti.

Gli studi preclinici o le sperimentazioni cliniche di un medicinale veterinario ibrido possono essere eseguiti con lotti del medicinale veterinario di riferimento autorizzato nell'Unione o in un paese terzo. In quest'ultimo caso il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario di riferimento autorizzato in un paese terzo è stato autorizzato conformemente a requisiti equivalenti a quelli stabiliti nell'Unione per il medicinale veterinario di riferimento e che i due prodotti sono talmente simili che possono essere sostituiti l'uno all'altro nelle sperimentazioni cliniche <sup>(65)</sup>.

### 3.7. Domande per medicinali veterinari in associazione («associazioni fisse»)

A norma dell'articolo 20 del regolamento, nel caso di medicinali veterinari contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali veterinari autorizzati, i richiedenti non sono tenuti a fornire dati sulla sicurezza e sull'efficacia di ogni singola sostanza attiva. L'associazione di sostanze attive in un'unica formulazione a norma di questa disposizione è denominata «associazione fissa». Si sottolinea che l'associazione di sostanze attive in cui le sostanze attive sono incluse in forme farmaceutiche distinte e presentate in una confezione combinata non può essere considerata un'associazione fissa.

Le domande presentate a norma dell'articolo 20 dovrebbero contenere una documentazione tecnica completa in relazione all'associazione fissa. Come per qualsiasi domanda relativa a un nuovo medicinale veterinario, tale dossier può essere basato esclusivamente su prove, sperimentazioni cliniche e studi effettuati dal richiedente o su un dossier misto (ossia un dossier composto da prove, studi e/o sperimentazioni e dati bibliografici). L'eventuale assenza di dati specifici sull'associazione fissa dovrebbe essere debitamente giustificata dal richiedente con riferimenti a considerazioni scientifiche e normative.

Sebbene l'articolo 20 non richieda che siano forniti dati su singole sostanze attive, è comunque possibile includere tali informazioni nella domanda. Ciò può verificarsi quando il richiedente cerca di giustificare l'assenza di alcuni dati specifici sull'associazione facendo riferimento alle informazioni disponibili sulle singole sostanze. Tali informazioni potrebbero essere costituite da letteratura o da dati effettivi.

### 3.8. Domande a norma dell'articolo 21 («domande basate sul consenso informato»)

A norma dell'articolo 21 del regolamento un richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario non è tenuto a fornire la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia se dimostra, mediante una lettera di accesso, che è autorizzato a fare riferimento alla documentazione presentata da un'altra entità per un medicinale veterinario già autorizzato.

Per il ricorso all'articolo 21 è necessario che sia stato ottenuto il consenso per tutte le parti della domanda contenenti i dati farmaceutici, sulla sicurezza e sui residui, nonché i dati preclinici e clinici. Non è quindi possibile fare riferimento all'articolo 21 come base giuridica per una domanda che consiste nella parte II della domanda stessa dei richiedenti e per la quale è stato dato il consenso in relazione alle parti III e IV.

Una domanda basata sul consenso informato non deve riguardare ogni presentazione/indicazione/specie di destinazione/dosaggio/forma farmaceutica del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando. Può essere dato il consenso all'utilizzo della documentazione tecnica contenuta nel fascicolo del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando solo per una determinata presentazione/indicazione/specie di destinazione/forma farmaceutica o per un determinato dosaggio.

<sup>(65)</sup> Cfr. articolo 19, paragrafo 2, del regolamento.

Una domanda basata sul consenso informato non può riguardare più presentazioni/indicazioni/specie di destinazione/dosaggi/forme farmaceutiche rispetto al medicinale veterinario cui si fornisce un rimando. Tuttavia l'autorizzazione di presentazioni/indicazioni/specie di destinazione/dosaggi/forme farmaceutiche supplementari può essere richiesta dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (mediante una procedura di variazione).

### **Medicinale veterinario cui si fornisce un rimando**

Il medicinale veterinario cui si fornisce un rimando è il medicinale veterinario per il quale è fornita una lettera di consenso in una domanda a norma dell'articolo 21. Il medicinale veterinario cui si fornisce un rimando dovrebbe essere dotato di un'autorizzazione all'immissione in commercio valida. Ne consegue che non è possibile presentare una domanda a norma dell'articolo 21 unitamente alla domanda per il medicinale veterinario cui si fornisce un rimando.

Qualora al medicinale veterinario cui si fornisce un rimando sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23 o un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 25, qualsiasi obbligo specifico cui è soggetto tale medicinale che sia ritenuto appropriato dovrebbe essere imposto anche all'autorizzazione all'immissione in commercio basata sul consenso informato. Se del caso, le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 21 dovrebbero inoltre richiamare l'attenzione sul fatto che il prodotto è stato autorizzato sulla base della documentazione tecnica di un medicinale veterinario cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25 e che è stata effettuata solo una valutazione limitata a causa della mancanza di documentazione tecnica completa (cfr. a tal proposito le sezioni 4.3.5 e 4.4).

Riguardo alle domande basate sul consenso informato si applicano le limitazioni seguenti:

- qualora al medicinale veterinario cui si fornisce un rimando sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la domanda basata sul consenso informato dovrebbe seguire la procedura centralizzata;
- qualora al medicinale veterinario cui si fornisce un rimando sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la domanda basata sul consenso informato dovrebbe seguire una procedura nazionale (procedura puramente nazionale, procedura decentrata, procedura di mutuo riconoscimento o procedura di riconoscimento successivo).

### **Accesso ai dati sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando**

Il richiedente dovrebbe dimostrare che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando ha acconsentito a che il dossier di tale medicinale sia utilizzato ai fini dell'esame della domanda in questione. A tal fine dovrebbe essere fornita una lettera autenticata della parte che concede il consenso. Detta lettera dovrebbe specificare il nome della parte beneficiaria e i prodotti interessati (comprese, se del caso, le eventuali restrizioni applicabili).

Il richiedente dovrebbe avere accesso permanente alla documentazione tecnica per adempiere appieno alle proprie responsabilità. Per quanto riguarda le informazioni contenute nel master file della sostanza attiva, il richiedente dovrebbe fornire alle pertinenti autorità competenti una nuova lettera di accesso, fatte salve le restrizioni di accesso alla parte riservata del fabbricante.

### **Modifiche che incidono sul profilo della sicurezza o dell'efficacia del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando**

Qualora durante il ciclo di vita del medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 21 si confermi che il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando non è più positivo o che, se del caso, le condizioni per prorogare la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo a norma dell'articolo 23 o dell'articolo 25 non sono più soddisfatte o che altrimenti la sua autorizzazione all'immissione in commercio è ritirata, sospesa o revocata dalle autorità competenti a norma dell'articolo 130 o sono imposte restrizioni temporanee per motivi di sicurezza a norma dell'articolo 129, sarebbero necessarie azioni adeguate anche nei confronti dei medicinali veterinari autorizzati a norma dell'articolo 21.

Per contro, se il medicinale veterinario cui si fornisce un rimando è ritirato su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi non connessi alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia dello stesso, non si può presupporre automaticamente un impatto sul profilo della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 21. Tuttavia in alcuni casi possono essere necessarie azioni adeguate nei confronti del medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 21 per garantire che il suo rapporto beneficio/rischio continui ad essere

positivo (ad esempio se l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando prevede la realizzazione di uno studio successivo all'immissione in commercio per confermare l'efficacia o la sicurezza). In generale qualsiasi evento che abbia un impatto sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando e che sia pertinente per il medicinale veterinario autorizzato a norma dell'articolo 21 dovrebbe essere considerato come una nuova informazione che influisce sul rapporto beneficio/rischio ai fini dell'articolo 58, paragrafo 10, del regolamento.

### **Aspetti ambientali**

A norma dell'articolo 21 e dell'allegato II del regolamento le domande basate sul consenso informato poggiano sulla lettera di accesso al dossier di un medicinale veterinario già autorizzato. Ne consegue che, in linea di principio, non è richiesta la realizzazione di una valutazione del rischio ambientale in relazione alle domande basate sul consenso informato.

Il regolamento non preclude rimandi alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 1° ottobre 2005. A tale riguardo si osserva che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio rilasciate prima del 1° ottobre 2005 probabilmente non contengono dati che possono essere considerati adeguati per valutare i rischi per l'ambiente. Pertanto, se una domanda basata sul consenso informato è presentata con riferimento a un prodotto che è stato autorizzato prima del 1° ottobre 2005, le autorità probabilmente non saranno in grado di valutare i rischi per l'ambiente del medicinale veterinario facendo riferimento al dossier del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando.

A norma dell'articolo 37, paragrafo 2, lettera i), del regolamento, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere negata se i rischi per la salute pubblica, la salute degli animali o l'ambiente non sono sufficientemente esaminati.

Nel caso di domande presentate a norma degli articoli 18 e 19 del regolamento sono stati elaborati criteri per garantire la disponibilità di informazioni adeguate sui rischi per l'ambiente dei medicinali veterinari interessati, evitando al contempo la duplicazione degli studi. Al fine di garantire che i rischi per l'ambiente delle nuove autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate siano debitamente valutati, evitando al contempo la duplicazione degli studi e in particolare degli studi realizzati sugli animali, è opportuno applicare i principi elaborati per l'applicazione dell'articolo 18, paragrafo 7, del regolamento anche alle domande basate sul consenso informato.

Ne consegue che, onde evitare che le loro domande di autorizzazione all'immissione in commercio siano respinte a norma dell'articolo 37, paragrafo 2, lettera i), del regolamento, si consiglia ai potenziali richiedenti di verificare che il dossier utilizzato come riferimento per una domanda basata sul consenso informato contenga informazioni pertinenti sui rischi per l'ambiente, a meno che tali informazioni non siano altrimenti a disposizione delle autorità. I richiedenti sono invitati a discutere la questione con l'Agenzia (nel caso di una potenziale autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata) o con le pertinenti autorità nazionali competenti.

### **3.9. Domande a norma dell'articolo 22 («domande basate sui dati bibliografici»)**

A norma dell'articolo 22 del regolamento, anziché presentare la documentazione tecnica sull'efficacia e sulla sicurezza, un richiedente può fornire riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata (informazioni di dominio pubblico) se può essere dimostrato che la sostanza o le sostanze attive del medicinale veterinario sono di uso veterinario consolidato nell'Unione da almeno dieci anni e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza per quanto riguarda le indicazioni proposte nelle specie di destinazione utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. A tale riguardo si applicano le disposizioni dell'allegato II del regolamento.

Trattandosi di una misura derogatoria, la disposizione relativa all'uso consolidato deve essere interpretata in modo restrittivo. L'adeguatezza delle prove bibliografiche deve essere valutata caso per caso, tenendo presente che le domande a norma dell'articolo 22 non possono determinare una riduzione dei requisiti di sicurezza ed efficacia.

Le domande a norma dell'articolo 22 del regolamento sono accettabili solo se la letteratura scientifica pubblicata è pertinente e sufficiente a dimostrare il profilo della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario oggetto della domanda. Pertanto, qualora il profilo della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario pertinente sia determinato dal processo di fabbricazione e dai materiali di partenza (in particolare per i medicinali biologici), possono essere presi in

considerazione solo i dati della letteratura che si riferiscono ai medicinali veterinari fabbricati secondo la stessa procedura, a condizione che le differenze tra i materiali di partenza non abbiano un impatto sulla sicurezza e/o sull'efficacia. Ad esempio, per i medicinali veterinari contenenti cellule sottoposte a una sostanziale manipolazione, una domanda a norma dell'articolo 22 non è accettabile a meno che il processo di fabbricazione del prodotto descritto nella letteratura e il processo di fabbricazione del prodotto oggetto della domanda non coincidano.

### **Medicinali di uso consolidato**

L'allegato II del regolamento stabilisce norme specifiche per dimostrare l'uso consolidato di un medicinale che presenta un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza <sup>(66)</sup>. Si dovrebbero tenere in considerazione gli aspetti seguenti:

- il periodo di tempo durante il quale una sostanza è stata regolarmente impiegata nella specie di destinazione; gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza;
- la misura in cui la sostanza è stata usata nella pratica, l'estensione dell'uso in termini geografici e la misura in cui l'uso della sostanza è stato monitorato mediante farmacovigilanza o altri metodi; e
- il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata); e
- la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per dimostrare l'uso consolidato di sostanze differenti. In ogni caso il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale veterinario sia di uso medico consolidato è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale veterinario nell'Unione.

Devono essere fornite prove a dimostrazione dell'uso sistematico e documentato della sostanza attiva, ossia di un uso ampio e continuato per un periodo di almeno 10 anni nell'Unione. Per «uso veterinario» non si intende esclusivamente «l'uso come medicinale veterinario autorizzato». In particolare per una sostanza attiva usata in medicinali veterinari autorizzati prima che uno Stato membro aderisse all'Unione o prima che un'autorizzazione in uno Stato membro fosse aggiornata conformemente al diritto dell'Unione, deve essere preso in considerazione l'uso in tale territorio ai fini dell'applicazione dell'articolo 22, anche se è avvenuto in parte o del tutto prima dell'adesione di detto Stato membro. Tuttavia l'uso di una sostanza attiva nell'ambito di altri quadri giuridici (ad esempio alimenti, biocidi) non può essere considerato un «uso consolidato» ai fini delle domande a norma dell'articolo 22.

L'uso veterinario consolidato si riferisce all'uso per uno specifico scopo terapeutico. Qualora sostanze note siano oggetto di una domanda di nuove indicazioni, non è possibile fare riferimento a un uso veterinario consolidato per la nuova indicazione proposta. Dovrebbero essere forniti dati sulla nuova indicazione, unitamente a prove di sicurezza e studi di residui adeguati nonché a dati preclinici e clinici e, in tal caso, dovrebbe essere utilizzata un'altra base giuridica per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto contenente un'associazione di sostanze attive possono essere presentate sulla base dell'articolo 22. In tali casi i riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata devono riguardare l'uso sistematico e documentato delle sostanze attive in associazione. È possibile peraltro includere informazioni sulle singole sostanze attive nella domanda relativa a un'associazione fissa. Ciò si verifica di solito quando il richiedente cerca di giustificare l'assenza di alcuni dati specifici sull'associazione facendo riferimento alle informazioni disponibili sulle singole sostanze.

### **Documentazione**

Il richiedente è invitato a fornire una descrizione dettagliata della strategia utilizzata per la ricerca della letteratura pubblicata e la giustificazione dell'inclusione di riferimenti nella domanda. La documentazione e i riassunti dettagliati e critici presentati dal richiedente devono riguardare tutti gli aspetti della valutazione e comprendere un'analisi della letteratura pertinente, tenendo conto degli studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e della letteratura

<sup>(66)</sup> Cfr. parti da IV.5.3.1 a IV.5.3.12.

scientifica pubblicata relativa all'esperienza acquisita, sotto forma di studi epidemiologici e in particolare di studi epidemiologici comparativi. Si dovrebbe presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. In caso di mancanza di documentazione, è opportuno fornire una giustificazione. Qualora alcune parti del dossier siano incomplete, occorre dedicare particolare attenzione a spiegarne il motivo nei riassunti dettagliati e critici.

I riferimenti forniti devono riferirsi alla «letteratura scientifica pubblicata». Il termine «pubblicata» implica che la letteratura deve essere disponibile al pubblico gratuitamente e pubblicata da una fonte attendibile, preferibilmente sottoposta a esame *inter pares*. Devono essere presentate copie del testo completo della letteratura, comprese le necessarie traduzioni.

Le monografie scientifiche possono offrire una panoramica della letteratura scientifica pubblicata che, unitamente ai testi completi cui si fa riferimento, può essere utilizzata in aggiunta ad altri documenti per una domanda basata sui dati bibliografici. Tali monografie possono contribuire a evitare la duplicazione del lavoro e a realizzare una graduale armonizzazione della valutazione dei medicinali veterinari. Analogamente la relazione di valutazione pubblicata dall'Agenzia a seguito della valutazione di una domanda per la determinazione dei limiti massimi di residui a norma del regolamento (CE) n. 470/2009 può essere utilizzata in modo appropriato come letteratura, in particolare per le prove di sicurezza.

Va tuttavia sottolineato che non si può ritenere che le relazioni di valutazione come l'EPAR per le autorizzazioni all'immissione in commercio dell'Unione, che sono messe a disposizione del pubblico dalle autorità competenti per motivi di trasparenza, forniscano informazioni sufficienti a soddisfare i requisiti per le domande a norma dell'articolo 22.

L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti è particolarmente rilevante e dovrebbe essere segnalata e analizzata adeguatamente.

In taluni casi possono essere forniti studi solo per sostenere la pertinenza della letteratura (utilizzata per dimostrare la sicurezza e l'efficacia della sostanza o delle sostanze attive) rispetto al prodotto che s'intende immettere in commercio. Le autorità competenti devono prendere in considerazione tali studi caso per caso.

#### 4. CICLO DI VITA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

##### 4.1. Aggiornamento continuo

Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari sono dinamiche e non statiche e devono essere aggiornate per tenere debitamente conto del progresso scientifico e tecnico e delle prove disponibili, al fine di garantire che il rapporto beneficio/rischio continui a essere positivo <sup>(67)</sup> e che siano rispettati i nuovi requisiti normativi, se del caso.

In particolare i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti ad aggiornare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio mediante una procedura di variazione nei casi seguenti:

- per garantire che le informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglietto illustrativo ed etichettatura) siano aggiornate in linea con le conoscenze scientifiche più recenti <sup>(68)</sup>;
- per garantire che i metodi di fabbricazione e i controlli siano tenuti aggiornati in linea con il progresso scientifico e tecnico <sup>(69)</sup>; e
- per presentare tempestivamente una domanda di variazione, ove necessario, a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza <sup>(70)</sup>.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 18, dell'articolo 19 o dell'articolo 21 dovrebbero, se del caso, presentare tempestivamente domande di variazione dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento o del medicinale veterinario cui si fornisce un rimando è stata modificata al fine di rispondere a un problema di sicurezza o efficacia, al rischio di sviluppo della resistenza o ad altri rischi per la salute pubblica, la sanità animale o l'ambiente pertinenti per le loro autorizzazioni all'immissione in commercio <sup>(71)</sup>.

<sup>(67)</sup> Cfr. articolo 77, paragrafo 4, e articolo 81, paragrafo 2, del regolamento.

<sup>(68)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 4, del regolamento.

<sup>(69)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 3, del regolamento.

<sup>(70)</sup> Cfr. articolo 77, paragrafo 10, e articolo 81, paragrafo 2, del regolamento.

<sup>(71)</sup> La presentazione di una variazione da parte del titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 18, dell'articolo 19 o dell'articolo 21 non è necessaria per allinearsi alle modifiche della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio introdotte nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento e contemplate dall'articolo 40, paragrafo 5, nella misura in cui la documentazione tecnica pertinente beneficia del periodo di protezione.

Oltre allo scenario di cui sopra, tutti i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero valutare se le nuove informazioni scientifiche che si rendono disponibili in relazione a medicinali veterinari simili autorizzati nell'Unione siano pertinenti per le loro autorizzazioni all'immissione in commercio e, se del caso, adottare misure pertinenti, come la presentazione di una domanda di variazione.

Inoltre tutti i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a comunicare tempestivamente alle autorità competenti che hanno rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio (nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la notifica dovrebbe essere effettuata all'Agenzia) quanto segue:

- qualsiasi nuova informazione che possa influire sulla valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale veterinario, incluse, ma non solo, le informazioni ottenute mediante farmacovigilanza; e
- qualsiasi divieto o limitazione imposti dalle autorità competenti dell'Unione o di paesi terzi <sup>(72)</sup>.

In qualsiasi momento durante il ciclo di vita dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità nazionali competenti o l'Agenzia possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire dati che dimostrano che il rapporto beneficio/rischio rimane positivo <sup>(73)</sup>.

Si sottolinea che la valutazione dei rischi di un medicinale veterinario comprende:

- i rischi relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario per la salute pubblica o la sanità animale;
- i rischi di effetti indesiderati sull'ambiente; e
- i rischi relativi allo sviluppo della resistenza <sup>(74)</sup>.

#### 4.2. Variazioni

Le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari possono essere modificate su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di modificare i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ad esempio per aggiungere o modificare specie di destinazione, indicazioni, dosaggi o forme farmaceutiche. Tale possibilità è prevista per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, indipendentemente dalla loro base giuridica. La documentazione tecnica richiesta per la variazione dipende dal tipo di modifica prevista.

In alcuni casi (ad esempio quando è dimostrata la bioequivalenza) è anche possibile richiedere una variazione sulla base dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale veterinario precedentemente autorizzato, a condizione che qualsiasi periodo di protezione pertinente sia scaduto o scada in meno di due anni (o sia fornita una lettera di accesso). I requisiti per le domande generiche e ibride illustrati nella sezione 4 si applicano anche alle domande di variazione.

Sono possibili scenari diversi, tra cui i seguenti:

- il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio a cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 18 può presentare informazioni tecniche di proprietà riservata al fine di estendere i termini dell'autorizzazione originariamente rilasciata;
- il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio a cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a seguito della presentazione di una documentazione tecnica completa può richiedere una variazione al fine di estendere i termini dell'autorizzazione originariamente rilasciata seguendo un approccio generico (ossia dimostrando la bioequivalenza con un altro medicinale veterinario);
- il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata sulla base di dati bibliografici può successivamente presentare informazioni tecniche di proprietà riservata al fine di estendere i termini dell'autorizzazione originariamente rilasciata.

#### **Autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022**

Le variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022 dovrebbero essere presentate a norma del regolamento (UE) 2019/6.

<sup>(72)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 10, del regolamento.

<sup>(73)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 9, del regolamento.

<sup>(74)</sup> Cfr. articolo 4, punto 19), del regolamento.

## 5. PROTEZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE TECNICA

### 5.1. Principi generali

A determinate condizioni i richiedenti di una nuova autorizzazione all'immissione in commercio o di una variazione possono fare riferimento alla documentazione tecnica elaborata da una terza parte al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione per un altro medicinale veterinario.

Le norme di protezione della documentazione tecnica mirano a garantire un giusto equilibrio tra la protezione delle imprese innovative e gli interessi generali tutelati dalla commercializzazione di medicinali veterinari generici, nonché l'interesse a evitare la ripetizione di test sugli animali ove non necessario.

Il regolamento prevede restrizioni alla capacità dei richiedenti di medicinali generici di fare riferimento alla documentazione tecnica di un medicinale veterinario di riferimento, con conseguenti differenze nelle informazioni sul prodotto dei medicinali veterinari generici e di riferimento, come strumento per ricompensare i notevoli investimenti nell'esecuzione di prove, studi preclinici e sperimentazioni cliniche necessari per richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio o per determinare un limite massimo di residui per le sostanze farmacologicamente attive del medicinale veterinario, nonché in connessione all'innovazione relativa ai medicinali veterinari con un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente. Tale protezione dovrebbe essere limitata nel tempo per permettere la concorrenza <sup>(75)</sup>.

Inoltre la necessità di assicurare un elevato livello di tutela della salute pubblica, della sanità animale e dell'ambiente, al centro della normativa dell'Unione sui medicinali veterinari, dovrebbe essere presa in considerazione anche nell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica. A tale riguardo è importante garantire che i prodotti essenzialmente simili per composizione e anche per quanto riguarda gli impieghi autorizzati dispongano di informazioni sul prodotto essenzialmente simili, ad esempio in merito alle condizioni d'uso, alla durata del trattamento, all'insorgenza o alla durata dell'effetto, ai trattamenti concomitanti, alle precauzioni legate ai problemi ambientali ecc <sup>(76)</sup>.

In sintesi, nell'applicare le disposizioni del regolamento in materia di protezione della documentazione tecnica occorre tener conto della necessità di ricompensare i notevoli investimenti effettuati dagli sviluppatori di medicinali veterinari, di garantire un accesso equo dei medicinali generici al mercato per aumentare la disponibilità di medicinali veterinari e di evitare, per quanto possibile, la mancanza di armonizzazione delle informazioni sul prodotto tra i medicinali veterinari di riferimento e i medicinali generici, in particolare per quanto riguarda gli aspetti delle informazioni sul prodotto che sono pertinenti per la salute pubblica, la sanità animale o l'ambiente.

#### **Richiedenti che si basano su una documentazione tecnica elaborata in relazione a un altro medicinale veterinario**

La documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia presentata per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio o una sua variazione può essere utilizzata da altri richiedenti solo nelle circostanze seguenti:

- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dato il consenso mediante una lettera di accesso (domanda a norma dell'articolo 21); o
- il periodo di protezione previsto è scaduto o scadrà in meno di due anni (domande presentate a norma degli articoli 18 e 19) <sup>(77)</sup>.

In caso di domande a norma dell'articolo 21, la lettera di accesso dovrebbe essere presentata come parte integrante della domanda stessa. In caso di domande a norma degli articoli 18 e 19, il richiedente è tenuto a dimostrare che la domanda riguarda un medicinale veterinario di riferimento per il quale il periodo di protezione della documentazione tecnica stabilito agli articoli 39 e 40 è scaduto o scadrà in meno di due anni <sup>(78)</sup>.

La protezione della documentazione tecnica è applicabile anche negli Stati membri in cui il medicinale veterinario di riferimento non è o non è più autorizzato <sup>(79)</sup>.

<sup>(75)</sup> Cfr. considerando 33 e 36 del regolamento.

<sup>(76)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 6, del regolamento.

<sup>(77)</sup> Cfr. articolo 38, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(78)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 1, lettera c), del regolamento.

<sup>(79)</sup> Cfr. articolo 38, paragrafo 2, del regolamento.

Finché il periodo di protezione non è scaduto o non scadrà in meno di due anni, la documentazione tecnica protetta non può essere utilizzata come riferimento nel contesto di un'altra domanda, anche se tali informazioni sono ottenute mediante l'accesso a documenti o la legislazione sulla libertà di informazione nell'Unione o in paesi terzi. Per tutto il periodo in cui un medicinale veterinario autorizzato nell'Unione beneficia del periodo di protezione, l'eventualità che le autorità competenti si avvalgano della documentazione tecnica pubblicata o non pubblicata contenuta nel dossier di tale prodotto nell'Unione o in paesi terzi per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio comporterebbe un'elusione delle norme di protezione della documentazione tecnica. Pertanto tali domande non possono essere accettate.

Inoltre i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario generico o ibrido non possono immettere sul mercato il medicinale veterinario pertinente prima della scadenza del periodo di protezione della documentazione tecnica del medicinale veterinario di riferimento <sup>(80)</sup>.

### **Responsabilità dei richiedenti e ruolo delle autorità competenti**

I richiedenti che si basano sulla documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia presentata nel contesto di un'autorizzazione all'immissione in commercio precedentemente rilasciata dovrebbero dimostrare che il periodo di protezione della documentazione tecnica, di cui agli articoli 39 e 40, è scaduto o scadrà in meno di due anni (a meno che non sia fornita una lettera di accesso) <sup>(81)</sup>. Ne consegue che spetta ai richiedenti assicurarsi che il periodo di protezione della documentazione tecnica su cui si basa la loro domanda sia scaduto o scadrà in meno di due anni (a meno che non sia fornita una lettera di accesso).

Anche se le autorità competenti dovrebbero respingere una domanda che viola il periodo di protezione della documentazione tecnica, si sottolinea che la valutazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle autorità competenti si basa sul contenuto della documentazione presentata dal richiedente e si concentra sui criteri di qualità, sicurezza ed efficacia. Le decisioni adottate dalle autorità nazionali competenti in merito alle domande non pregiudicano il diritto dei proprietari della documentazione tecnica di proporre ricorso dinanzi ai tribunali nazionali <sup>(82)</sup>.

È inoltre importante sottolineare che la tutela della salute pubblica, della sanità animale e dell'ambiente è alla base dell'applicazione del regolamento (UE) 2019/6. Di conseguenza, quando si pronuncia su una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente deve valutare se il medicinale è sicuro ed efficace; la detta autorità è pertanto legittimata a tener conto di tutti i dati in suo possesso, indipendentemente dalla loro fonte, qualora tali dati dimostrino che il prodotto è nocivo o non sufficientemente efficace <sup>(83)</sup>.

#### **5.2. Stessa autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica**

Nell'articolo 38, paragrafo 3, del regolamento è indicato cosa si debba considerare per «stessa autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica»:

*un'autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio che differisce dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata precedentemente allo stesso titolare dell'autorizzazione solo per quanto riguarda le specie di destinazione, il dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione o la presentazione, è considerata come la stessa autorizzazione all'immissione in commercio precedentemente rilasciata allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica.*

Le modifiche delle specie di destinazione, dei dosaggi, delle forme farmaceutiche, delle vie di somministrazione o delle presentazioni inizialmente incluse in un'autorizzazione all'immissione in commercio possono essere apportate mediante una procedura di variazione o una procedura distinta di autorizzazione all'immissione in commercio. La stessa autorizzazione all'immissione in commercio contiene l'autorizzazione iniziale e le modifiche successive della stessa riguardanti le specie di destinazione, i dosaggi, le forme farmaceutiche, le vie di somministrazione o le presentazioni, anche nei casi in cui le modifiche successive siano autorizzate mediante una procedura distinta di autorizzazione all'immissione in commercio e indipendentemente dalla base giuridica delle rispettive domande.

<sup>(80)</sup> Articolo 58, paragrafo 5, del regolamento.

<sup>(81)</sup> Cfr. articolo 18, paragrafo 1, lettera c), e articolo 38, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(82)</sup> Cfr. sentenza del 14 marzo 2018, *Astellas Pharma*, C-557/16, EU:C:2018:181.

<sup>(83)</sup> Cfr. sentenza del 29 aprile 2004, *Novartis Pharmaceuticals*, C-106/01, EU:C:2004:245.

Il concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio riguarda le variazioni e le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate allo stesso titolare e non è applicabile a titolari diversi di autorizzazioni all'immissione in commercio. Ad esempio l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento e l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico non fanno parte di una stessa autorizzazione all'immissione in commercio a meno che non appartengano al medesimo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come spiegato nella sezione 3.3. Per contro, qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto A acquisisca successivamente da una terza parte l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto B, le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti A e B saranno considerate parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio se entrambi i prodotti contengono la medesima o le medesime sostanze attive.

Come spiegato nella sezione 6.1, il concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 38, paragrafo 3, dovrebbe essere interpretato tenendo conto dell'obiettivo generale del regolamento di garantire un elevato livello di tutela della salute pubblica, della sanità animale e dell'ambiente e tenendo in debita considerazione le altre disposizioni del regolamento. In particolare l'articolo 18, paragrafo 6, prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali veterinari generici sia essenzialmente simile a quello del medicinale veterinario di riferimento e l'articolo 58, paragrafo 4, impone ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura in linea con le conoscenze scientifiche più recenti.

Nella sezione 6.4.1 sono riportati ulteriori dettagli sulla protezione della documentazione tecnica a sostegno delle indicazioni.

#### **Nuova sostanza attiva**

Qualora una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguardi una modifica di una sostanza attiva esistente, nel corso della procedura di valutazione dovrebbe essere chiarito se la domanda verte o meno su una nuova sostanza attiva.

Le richieste relative a una nuova sostanza attiva dovrebbero essere presentate unitamente alla domanda contenente la sostanza modificata. Tali richieste non saranno considerate retroattivamente.

La decisione è presa dalle autorità competenti caso per caso, tenendo conto della definizione di cui all'allegato, e la conclusione dovrebbe riflettersi quanto meno nella relazione di valutazione. Se nella relazione di valutazione non si reputa che il prodotto in questione contenga una nuova sostanza attiva, si riterrà che tale prodotto contenga la stessa sostanza attiva di un medicinale veterinario precedentemente autorizzato.

#### **Associazione di sostanze attive**

Qualora contenga un'associazione di sostanze attive nella stessa forma farmaceutica, il medicinale veterinario oggetto della valutazione sarà considerato un nuovo medicinale veterinario che necessita di un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta, indipendentemente dal fatto che alcune o tutte le sostanze attive in esso contenute siano state autorizzate in un medicinale veterinario. Si ritiene che l'autorizzazione di un medicinale veterinario in associazione non rientri nell'ambito di applicazione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio di uno o più medicinali veterinari già autorizzati contenenti una delle sostanze di detto medicinale veterinario in associazione.

Se contiene una sola sostanza attiva, che faceva parte di un medicinale veterinario in associazione autorizzato, il medicinale veterinario oggetto della valutazione deve essere considerato un nuovo medicinale veterinario che necessita di un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta. Dal momento che il rapporto beneficio/rischio nel medicinale in associazione autorizzato si riferisce all'associazione di sostanze attive, il richiedente della nuova autorizzazione dovrà dimostrare il rapporto beneficio/rischio positivo del medicinale veterinario contenente una sola sostanza. Si ritiene che l'autorizzazione del nuovo medicinale veterinario non rientri nell'ambito di applicazione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario in associazione già autorizzato.

#### **Modifiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Nel corso dell'intero ciclo di vita di un'autorizzazione all'immissione in commercio le modifiche dei termini di detta autorizzazione possono dare luogo a periodi supplementari di protezione. A tale riguardo è importante distinguere tra:

- *modifiche che prorogano il periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio:* negli scenari di cui all'articolo 40, paragrafi da 1 a 3, il periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio è prorogato. Di conseguenza non è possibile presentare una domanda generica o ibrida prima della fine del periodo di protezione prorogato;

- *modifiche che danno luogo a un nuovo (distinto) periodo di protezione*: negli scenari di cui all'articolo 40, paragrafi 4 e 5, nonché nel caso in cui siano aggiunte nuove indicazioni alla prima autorizzazione all'immissione in commercio (come variazione o autorizzazione all'immissione in commercio distinta) inizia ad applicarsi un periodo di protezione distinto. Tale periodo distinto riguarda solo la documentazione tecnica specifica a sostegno della modifica pertinente e non determina un nuovo inizio o una proroga del periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, né influisce sulle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali generici esistenti.

### 5.3. Conteggio del periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio

#### Data di inizio

L'inizio del periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio corrisponde alla data in cui è stata rilasciata la prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione conformemente all'*acquis* nel settore farmaceutico<sup>(84)</sup>. I nuovi dosaggi, specie di destinazione, forme farmaceutiche, vie di somministrazione o presentazioni che possono essere successivamente aggiunti mediante una procedura di variazione (o come autorizzazione all'immissione in commercio distinta) non determinano un nuovo inizio del periodo di protezione.

Nella sezione 6.4 sono fornite indicazioni in merito alla data di inizio dei periodi di protezione applicabile alla documentazione tecnica specifica presentata a sostegno di nuove indicazioni e negli scenari di cui all'articolo 40, paragrafi 4 e 5.

#### Durata

A norma dell'articolo 39, paragrafo 1, la durata del periodo di protezione è la seguente:

- a) 10 anni per medicinali veterinari destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti;
- b) 14 anni per i medicinali veterinari antimicrobici destinati a bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti, contenenti una sostanza attiva antimicrobica non presente in medicinali veterinari autorizzati nell'Unione al momento della presentazione della domanda;
- c) 18 anni per i medicinali veterinari per le api;
- d) 14 anni per i medicinali veterinari destinati a specie animali diverse da quelle indicate alle lettere a) e c).

Inoltre nell'articolo 40, paragrafi da 1 a 3, è previsto che, qualora nell'autorizzazione all'immissione in commercio siano incluse o successivamente aggiunte specie di destinazione supplementari, i suddetti periodi possano essere prorogati fino a un periodo massimo di 18 anni. La proroga del periodo di protezione si applica solo se la domanda per le specie di destinazione supplementari è presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione applicabile a norma dell'articolo 39. Il limite per il periodo di tre anni corrisponde alla data di presentazione della domanda di variazione.

La durata della proroga del periodo di protezione dipende dal tipo di specie animale inclusa/aggiunta all'autorizzazione all'immissione in commercio:

- i) **bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani e gatti («specie di destinazione principali»)**: è aggiunto un anno per ciascuna specie di destinazione principale supplementare inclusa nella prima autorizzazione all'immissione in commercio o per ciascuna specie di destinazione principale successivamente aggiunta all'autorizzazione all'immissione in commercio al più tardi tre anni prima della scadenza del periodo di protezione.
  - Esempio 1: a un medicinale veterinario è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per bovini e suini (10+1) e cinque anni dopo è estesa a cani e gatti (+1+1); periodo di protezione = 13 anni.
  - Esempio 2: a un medicinale veterinario antimicrobico (nuova sostanza attiva) è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per cani e gatti; periodo di protezione = 15 anni (14+1);
- ii) **specie di destinazione diverse da bovini, ovini destinati alla produzione di carne, suini, polli, cani, gatti («specie di destinazione minori»)**: sono aggiunti quattro anni per ciascuna specie di destinazione minore supplementare inclusa nella prima autorizzazione all'immissione in commercio (tranne nel caso in cui la prima autorizzazione all'immissione in commercio includa le api) o per ciascuna specie di destinazione minore successivamente aggiunta all'autorizzazione all'immissione in commercio al più tardi tre anni prima della scadenza del periodo di protezione.

<sup>(84)</sup> Articolo 39, paragrafo 2, del regolamento.

- Esempio 1: a un medicinale veterinario è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per anatre e tacchini = 18 anni (14+4).
- Esempio 2: a un medicinale veterinario è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per anatre e tacchini (14+4) e cinque anni dopo è estesa alle oche; periodo di protezione (+4) = 18 anni <sup>(85)</sup>.

### **Autorizzazioni all'immissione in commercio relative a specie di destinazione principali e minori**

Nell'articolo 40, paragrafo 1, è contemplato lo scenario in cui una o più specie di destinazione principali sono aggiunte a un'autorizzazione all'immissione in commercio che già riguarda una o più di tali specie. Nell'articolo 40, paragrafo 2, è invece contemplato lo scenario in cui una o più specie di destinazione minori sono aggiunte a un'autorizzazione all'immissione in commercio che già riguarda una o più di tali specie. Tuttavia la stessa autorizzazione all'immissione in commercio può riferirsi sia alle specie di destinazione principali che a quelle minori.

Qualora un'autorizzazione all'immissione in commercio riguardi specie di destinazione sia principali che minori, il periodo di protezione della documentazione tecnica dovrebbe essere calcolato come segue:

- 1) se l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale riguarda un insieme di specie di destinazione principali e minori, il periodo di protezione che dovrebbe essere applicato inizialmente è quello di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a);
- 2) la proroga del periodo di protezione di cui all'articolo 40, paragrafi 1 e 2, dovrebbe essere inserita successivamente;
- 3) si applica il periodo massimo di protezione di 18 anni di cui all'articolo 40, paragrafo 3.

A fini illustrativi sono forniti gli esempi seguenti:

- Esempio 1: una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda bovini e caprini; periodo di protezione = 14 anni (10+4).
- Esempio 2: un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per caprini e ovini destinati alla produzione di carne (10+4) è successivamente estesa ai bovini (+1); periodo di protezione = 15 anni.
- Esempio 3: un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per anatre e tacchini (14+4) è successivamente estesa ai polli (+1); periodo di protezione = 18 anni <sup>(86)</sup>.

### **Specie di destinazione**

Ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica, il concetto di specie di destinazione deve essere interpretato sulla base del fatto che i sottotipi (razze) o le sottocategorie all'interno di una determinata specie di destinazione non sono considerati specie di destinazione diverse. Ad esempio l'inclusione delle galline ovaiole nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di un'autorizzazione all'immissione in commercio già rilasciata per i polli da carne (per l'indicazione pertinente) non può essere considerata un'aggiunta di una specie di destinazione. Analogamente l'inclusione dei suinetti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di un'autorizzazione all'immissione in commercio già rilasciata per i suini adulti (per la relativa indicazione) non può essere considerata un'aggiunta di una specie di destinazione ai fini dell'applicazione delle norme di protezione della documentazione tecnica.

## **5.4. Protezione della documentazione tecnica**

### **5.4.1. Indicazioni**

Il regolamento non prevede specificamente dettagli sull'applicazione della protezione della documentazione tecnica presentata in relazione alle indicazioni. Le indicazioni non sono menzionate né nei considerando che fanno riferimento alle norme di protezione della documentazione tecnica, né negli articoli 39 e 40. Tuttavia, a norma dell'articolo 38, paragrafo 3, del regolamento, le indicazioni non fanno parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, come regola generale, si dovrebbe considerare che la documentazione tecnica su cui si fonda l'aggiunta di una nuova indicazione ha diritto a un nuovo periodo di protezione a sé stante.

<sup>(85)</sup> Sebbene i periodi di protezione dei dati risultanti dall'aggiunta di tutte le specie di destinazione ammontino a 22 anni, si applica il limite di 18 anni di cui all'articolo 40, paragrafo 3.

<sup>(86)</sup> Sebbene i periodi di protezione dei dati risultanti dall'aggiunta di tutte le specie di destinazione ammontino a 19 anni, si applica il limite di 18 anni di cui all'articolo 40, paragrafo 3.

Tuttavia l'eventualità che la presentazione di una documentazione tecnica volta a confermare, aggiornare o modificare le informazioni su un medicinale veterinario di riferimento per un'indicazione esistente comportasse una mancanza di armonizzazione delle informazioni sul prodotto tra il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento e di quello generico per quanto riguarda gli aspetti relativi all'uso del medicinale veterinario per l'indicazione pertinente sarebbe contraria all'obiettivo di garantire un elevato livello di tutela della salute pubblica, della sanità animale e dell'ambiente e al principio secondo cui le informazioni sul prodotto di un medicinale veterinario di riferimento e di un medicinale veterinario generico dovrebbero essere essenzialmente simili, come stabilito dall'articolo 18, paragrafo 6, del regolamento.

Di conseguenza si deve considerare che la documentazione tecnica presentata a sostegno delle modifiche delle informazioni sul prodotto intrinsecamente legate a una determinata indicazione, come il nuovo dosaggio <sup>(87)</sup>, la durata del trattamento, il ruolo terapeutico (ad esempio prima linea, seconda linea), nonché altri aspetti delle informazioni sul prodotto pertinenti per l'impiego sicuro ed efficace del medesimo nell'ambito dell'indicazione pertinente (ad esempio informazioni sui trattamenti concomitanti o sull'insorgenza o sulla durata dell'effetto) sono tenuti in conto nel periodo di protezione dell'indicazione pertinente. Ne consegue che tali modifiche possono riflettersi, se del caso, nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali veterinari generici.

Ciò può essere illustrato con gli esempi seguenti:

— Esempio 1:

- il 15 gennaio 2023 è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario per il trattamento degli spasmi biliari nei cani. La posologia degli spasmi biliari è modificata nel dicembre 2026, in seguito alla presentazione di informazioni di proprietà riservata;
- la protezione della documentazione tecnica relativa all'indicazione del trattamento degli spasmi biliari termina il 15 gennaio 2033, anche per quanto riguarda la documentazione tecnica presentata per modificare la posologia.

— Esempio 2:

- il 10 giugno 2026 è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario per il trattamento sintomatico della diarrea nei cani. Nel settembre 2030 è modificata la durata del trattamento per il trattamento sintomatico della diarrea, in seguito alla presentazione di informazioni di proprietà riservata;
- la protezione della documentazione tecnica relativa all'indicazione del trattamento sintomatico della diarrea termina il 10 giugno 2036, anche per quanto riguarda la documentazione tecnica presentata per modificare la durata del trattamento.

— Esempio 3:

- il 10 marzo 2025 è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario antiparassitario per gatti. A seguito dell'esito di uno studio successivo all'immissione in commercio imposto come obbligo nell'autorizzazione all'immissione in commercio, il 3 settembre 2032 è introdotta una limitazione all'uso nell'indicazione precedentemente concessa per motivi ambientali;
- la protezione della documentazione tecnica termina il 10 marzo 2035, anche per quanto riguarda la limitazione all'uso introdotta nel 2032.

— Esempio 4:

- il 5 aprile 2024 è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario autorizzato per il trattamento del linfoma nei cani. A seguito di una gestione dei segnali, il richiedente effettua uno studio successivo all'immissione in commercio. Alla luce dell'esito dello studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio richiede una variazione volta a modificare le informazioni sul prodotto relative alle precauzioni per l'impiego da parte dei veterinari che somministrano tale prodotto. L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata il 25 novembre 2030;
- la protezione della documentazione tecnica per l'indicazione del linfoma termina il 5 aprile 2034, la variazione introdotta il 25 novembre 2030 non fa scattare alcun periodo di protezione e dovrebbe essere tempestivamente indicata nelle informazioni sul prodotto dei medicinali veterinari generici, se del caso.

<sup>(87)</sup> Tranne qualora si applichino le condizioni di cui all'articolo 40, paragrafo 5, nel qual caso i quattro anni di protezione si applicherebbero solo alla documentazione tecnica a sostegno del nuovo dosaggio.

## Periodo di protezione

È importante osservare che, poiché le nuove indicazioni non fanno parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, la concessione di una nuova indicazione non proroga la protezione dell'autorizzazione all'immissione in commercio precedentemente rilasciata, né determina un nuovo inizio del periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio. Il periodo di protezione concesso per la nuova indicazione riguarda esclusivamente la documentazione tecnica sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia relativa alla concessione della nuova indicazione. Tale periodo decorre dalla data di adozione della decisione di concessione della nuova indicazione (indipendentemente dal momento in cui è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio originale).

Tenuto conto dell'obiettivo generale delle norme di protezione della documentazione tecnica e della formulazione specifica dell'articolo 40, paragrafi da 1 a 3, che collega la proroga del periodo di protezione al rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio, è opportuno considerare che i periodi supplementari di proroga previsti in tali articoli non si applicano alla documentazione tecnica presentata a sostegno di una nuova indicazione dopo il rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio.

Di conseguenza il periodo di protezione della documentazione tecnica presentata a sostegno di una nuova indicazione (dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio) è determinato unicamente dai periodi previsti all'articolo 39. Ciò può essere illustrato con gli esempi seguenti:

### — Esempio 1:

- il 30 giugno 2023 alla società A è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto A, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto include l'indicazione X negli ovini destinati alla produzione di carne. Successivamente la stessa società presenta la documentazione tecnica pertinente per estendere l'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di includere la nuova indicazione Y nei caprini; la variazione è autorizzata il 15 settembre 2025;
- l'aggiunta dei caprini alle specie di destinazione nel 2025 riguarda un'indicazione che non è contemplata dalla stessa autorizzazione all'immissione in commercio e non può pertanto prorogare il periodo di protezione di quest'ultima. Pertanto la società B può presentare una domanda generica per l'indicazione X negli ovini destinati alla produzione di carne utilizzando il prodotto A come medicinale veterinario di riferimento a partire dal 30 giugno 2031 (ossia due anni prima della scadenza del periodo di protezione di 10 anni);
- la società B può presentare una domanda di variazione generica per la nuova indicazione Y nei caprini utilizzando il prodotto A come medicinale veterinario di riferimento a partire dal 15 settembre 2037 (ossia due anni prima della scadenza del periodo di protezione di 14 anni).

### — Esempio 2:

- il 30 giugno 2023 alla società A è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto A, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto include l'indicazione X negli ovini destinati alla produzione di carne e nei caprini. Successivamente la stessa società presenta la documentazione tecnica pertinente per estendere l'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di includere la nuova indicazione Y negli ovini destinati alla produzione di carne e nei caprini; la variazione è autorizzata il 15 settembre 2025;
- il periodo di protezione per l'indicazione X è di 14 anni (10+4). Pertanto la società B può presentare una domanda generica per l'indicazione X negli ovini destinati alla produzione di carne e nei caprini utilizzando il prodotto A come medicinale veterinario di riferimento a partire dal 30 giugno 2035 (ossia due anni prima della scadenza del periodo di protezione);
- il periodo di protezione per la nuova indicazione Y è di 10 anni<sup>(88)</sup>. Pertanto la società B può presentare una domanda generica per l'indicazione Y negli ovini destinati alla produzione di carne e nei caprini utilizzando il prodotto A come medicinale veterinario di riferimento a partire dal 15 settembre 2033 (ossia due anni prima della scadenza del periodo di protezione).

<sup>(88)</sup> Nella sottosezione «Autorizzazioni all'immissione in commercio relative a specie di destinazione principali e minori» della sezione 6.3 è indicato il modo in cui calcolare il periodo di protezione nel caso in cui sia rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per una specie di destinazione principale e una minore. Nell'esempio in questione il periodo di protezione che dovrebbe essere conteggiato per primo è quello applicabile agli ovini destinati alla produzione di carne. Inoltre, dal momento che l'esempio riguarda una nuova indicazione, il periodo di protezione della documentazione tecnica pertinente a sostegno dell'indicazione non è prorogato con l'aggiunta di una specie di destinazione (caprini).

Infine si osserva che il periodo di protezione della documentazione tecnica di cui sopra si applica indipendentemente dal fatto che la nuova indicazione sia richiesta come autorizzazione all'immissione in commercio distinta o come variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente. Operare una distinzione tra gli sviluppi autorizzati mediante il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta e quelli autorizzati attraverso la variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale farebbe prevalere la forma sulla sostanza e permetterebbe ai richiedenti di ottenere periodi supplementari di protezione <sup>(89)</sup>.

#### 5.4.2. **Prove di sicurezza e studi di residui, studi preclinici e sperimentazioni cliniche riguardanti i limiti massimi di residui («LMR»)**

Nell'articolo 40, paragrafo 4, sono previsti cinque anni di protezione per le prove di sicurezza e gli studi di residui, gli studi e le sperimentazioni associati ai dati presentati per definire un LMR conformemente al regolamento (CE) n. 470/2009 nel contesto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o nel contesto di una variazione. Il periodo di protezione decorre a partire dalla data di adozione della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale sono stati effettuati.

La protezione prevista dall'articolo 40, paragrafo 4, del regolamento è limitata esclusivamente alle prove, agli studi e alle sperimentazioni in oggetto e non proroga il periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio.

#### 5.4.3. **Modifiche della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio che hanno dimostrato una riduzione della resistenza antimicrobica o antiparassitaria o un miglioramento del rapporto beneficio/rischio**

Gli studi preclinici e le sperimentazioni cliniche presentati a sostegno di tali modifiche beneficiano di un periodo di protezione di quattro anni, durante i quali altri richiedenti non possono fare riferimento agli studi e alle sperimentazioni pertinenti, a meno che non abbiano ottenuto una lettera di accesso.

A norma dell'articolo 40, paragrafo 5, la modifica della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio deve essere un fattore che determina a) una riduzione della resistenza antimicrobica o antiparassitaria o b) un miglioramento del rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario. Non è escluso che una modifica della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio possa anche essere associata a un'altra variazione. In tali casi, affinché si applichi la protezione della documentazione tecnica di cui all'articolo 40, paragrafo 5, sarà sempre necessario giustificare il modo in cui la modifica della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio contribuisca al miglioramento dichiarato del rapporto beneficio/rischio e/o alla riduzione della resistenza.

La protezione specifica prevista dall'articolo 40, paragrafo 5, dipende da una valutazione delle autorità secondo cui una modifica della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio ha dimostrato una riduzione della resistenza antimicrobica o antiparassitaria o un miglioramento del rapporto beneficio/rischio. Si osserva che la valutazione del rispetto delle condizioni di cui all'articolo 40, paragrafo 5, è distinta dalla valutazione del profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario e del suo rapporto beneficio/rischio. Ad esempio è possibile la concessione di una variazione che modifica il dosaggio, anche se la pertinente autorità competente non accoglie la dichiarazione del richiedente in relazione all'articolo 40, paragrafo 5. Quando le condizioni di cui all'articolo 40, paragrafo 5, sono soddisfatte, sarà aggiunta una dichiarazione esplicita alla relazione pubblica di valutazione.

La protezione prevista dall'articolo 40, paragrafo 5, del regolamento è limitata esclusivamente agli studi preclinici o alle sperimentazioni cliniche in oggetto e non proroga il periodo di protezione della stessa autorizzazione all'immissione in commercio. Il periodo di protezione decorre a partire dal momento in cui è concessa la variazione pertinente (indipendentemente dal momento in cui è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio originale).

#### 5.5. **Innovazione da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma degli articoli 18 e 19**

Uno degli obiettivi del regolamento è la promozione dell'innovazione mediante un sistema rafforzato di protezione della documentazione tecnica. L'innovazione nel settore dei medicinali veterinari può provenire da sviluppatori che presentano una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sostenuta da studi preclinici e sperimentazioni cliniche, ma anche da titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali generici che investono nell'innovazione dei loro prodotti e sviluppano ulteriormente questi ultimi, ad esempio aggiungendo nuove indicazioni o nuove specie di destinazione. Il considerando 36 conferma che il legislatore ha voluto ricompensare non solo l'innovazione nei nuovi medicinali veterinari, ma anche l'innovazione introdotta nei medicinali veterinari con un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.

<sup>(89)</sup> Cfr. sentenza del 28 giugno 2017, *Novartis Europharm contro Commissione*, C-629/15 P, EU:C:2017:498.

La protezione della documentazione tecnica di cui agli articoli 39 e 40 del regolamento non è collegata o limitata a tipi specifici di domande <sup>(90)</sup>. Di conseguenza l'innovazione introdotta in un'autorizzazione all'immissione in commercio e sostenuta da documentazione tecnica può beneficiare del periodo di protezione, indipendentemente dalla sua base giuridica, purché siano soddisfatte le condizioni pertinenti stabilite nel regolamento.

Visto l'articolo 38, paragrafo 3, del regolamento, il periodo di protezione di cui agli articoli 39 e 40 dovrebbe essere calcolato nel modo in cui è indicato nelle sezioni 6.5.1 e 6.5.2.

#### 5.5.1. **Documentazione tecnica a sostegno di una nuova forma farmaceutica, via di somministrazione o specie di destinazione o di un nuovo dosaggio**

I titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio inizialmente rilasciata a norma dell'articolo 18 (o dell'articolo 19) possono produrre la documentazione tecnica necessaria per aggiungere nuovi dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione o specie di destinazione che non sono autorizzati per il medicinale veterinario di riferimento. Tale innovazione può essere realizzata mediante una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente o la presentazione di una domanda distinta. Le conseguenze in termini di protezione della documentazione tecnica pertinente dovrebbero essere le stesse.

Qualora ai titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma dell'articolo 18 (o dell'articolo 19) siano concessi un nuovo dosaggio o una nuova forma farmaceutica, via di somministrazione o specie di destinazione sulla base della documentazione tecnica da essi prodotta, i periodi di protezione di cui all'articolo 39 si applicano alla documentazione tecnica pertinente, tenuto conto del concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio. Dal momento che il concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio non si applica a diversi titolari, è opportuno operare una distinzione tra i due scenari seguenti.

— Scenario 1: il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma dell'articolo 18 (o dell'articolo 19) non è lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento: la documentazione tecnica presentata per aggiungere un nuovo dosaggio o una nuova forma farmaceutica, via di somministrazione o specie di destinazione beneficia dei periodi di protezione di cui all'articolo 39. Il periodo di protezione decorre a partire dal momento della concessione della variazione pertinente (o, se del caso, del rilascio della nuova autorizzazione all'immissione in commercio).

Si osserva che, una volta che il titolare ha beneficiato del periodo di protezione di cui all'articolo 39, qualsiasi successiva aggiunta di più specie di destinazione alla stessa autorizzazione all'immissione in commercio può beneficiare solo del periodo di protezione di cui all'articolo 40 (indipendentemente dal fatto che tale estensione a nuove specie sia effettuata mediante una variazione o una nuova domanda di autorizzazione all'immissione in commercio). Il concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio si applica anche alla successiva aggiunta di dosaggi, forme farmaceutiche o vie di somministrazione supplementari (mediante una variazione o una nuova domanda).

Esempio:

— la società A è titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario generico autorizzato per il trattamento dell'ulcera gastrica nei cani (come il medicinale veterinario di riferimento). In seguito alla presentazione della documentazione tecnica richiesta, la società A estende l'autorizzazione all'immissione in commercio al trattamento dell'ulcera gastrica nei gatti. La documentazione tecnica prodotta dalla società A ha diritto a un periodo di protezione di 10 anni (applicazione del periodo di protezione di cui all'articolo 39, paragrafo 1, lettera a));

— se cinque anni dopo la variazione di cui sopra, la società A sviluppa informazioni tecniche aggiuntive per estendere l'indicazione ai cavalli, la documentazione tecnica prodotta dalla società A a sostegno dell'autorizzazione del medicinale veterinario per il trattamento dell'ulcera gastrica nei gatti e nei cavalli avrà diritto a un periodo di protezione di 14 anni (10+4).

<sup>(90)</sup> Cfr. articolo 38, paragrafo 1, del regolamento.

- Scenario 2: il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 18 (o dell'articolo 19) è lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento («autogenerico»): dal momento che l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento e l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico appartengono alla stessa autorizzazione all'immissione in commercio, non è possibile per tale titolare eludere i periodi di protezione di cui all'articolo 39 presentando una nuova domanda a norma dell'articolo 18 (o dell'articolo 19). Pertanto l'aggiunta di nuovi dosaggi, forme farmaceutiche e vie di somministrazione non può dar luogo a periodi di protezione a norma dell'articolo 39, in quanto questi sono oggetto della stessa autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario di riferimento. Tuttavia l'aggiunta di nuove specie di destinazione determina il periodo supplementare di protezione di cui all'articolo 40 (purché siano soddisfatte le condizioni pertinenti ivi previste).

Esempio:

- la società B è titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario autorizzato per il trattamento dell'ulcera gastrica nei cani. Tre anni dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, la società B estende l'autorizzazione all'immissione in commercio per trattare l'ulcera gastrica nei gatti. Quattro anni dopo la variazione di cui sopra, la società B estende l'autorizzazione all'immissione in commercio ai cavalli. La documentazione tecnica a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento dell'ulcera gastrica nei cani, nei gatti e nei cavalli beneficia di un periodo di protezione di 15 anni (10+1+4).

#### 5.5.2. Documentazione tecnica a sostegno di una nuova indicazione

Il periodo di protezione decorre a partire dalla data della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per includere la nuova indicazione.

Esempio:

- il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario generico destinato al trattamento dei polli presenta studi e sperimentazioni supplementari al fine di aggiungere una nuova indicazione (anche per il trattamento dei polli) cinque anni dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale generico;
- periodo di protezione = 10 anni dalla concessione dell'indicazione supplementare (la protezione riguarda solo la documentazione tecnica presentata a sostegno dell'indicazione supplementare).

#### 5.6. Protezione della documentazione tecnica per le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022

La documentazione tecnica a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022 beneficia dei periodi di esclusività dei dati e di protezione del mercato previsti dalla direttiva 2001/82/CE.

Tuttavia la documentazione tecnica a sostegno delle variazioni di tali autorizzazioni all'immissione in commercio può beneficiare dei periodi di protezione previsti dal regolamento (UE) 2019/6 se sono soddisfatte le condizioni pertinenti ivi previste. Possono verificarsi diversi scenari, tra cui i seguenti:

- **termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti:** nell'articolo 152, paragrafo 3, si stabilisce che i periodi di protezione di cui all'articolo 39 non si applicano ai medicinali veterinari di riferimento per cui è stata rilasciata un'autorizzazione prima del 28 gennaio 2022. Tale articolo mira a mantenere i periodi di protezione applicabili a norma della direttiva 2001/82/CE per quanto riguarda la documentazione tecnica presentata a sostegno dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio approvate prima del 28 gennaio 2022.

Ne consegue che i periodi di protezione previsti dall'articolo 39 non si applicano alla documentazione tecnica presentata a sostegno dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio approvate prima del 28 gennaio 2022. Ad esempio il periodo di protezione della documentazione tecnica presentata a sostegno di un'autorizzazione all'immissione in commercio di una specie animale minore rilasciata nel gennaio 2019 non è automaticamente prorogato a 14 anni;

- **nuove indicazioni:** il concetto di stessa autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 38, paragrafo 3, è applicabile alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 28 gennaio 2022 <sup>(91)</sup>. Poiché a norma del regolamento la stessa autorizzazione all'immissione in commercio non comprende più nuove indicazioni, la documentazione tecnica presentata a sostegno di una nuova indicazione concessa dopo il 28 gennaio 2022 ha diritto a un periodo di protezione.

<sup>(91)</sup> Cfr. articolo 152, paragrafo 1, del regolamento.

Sebbene il regolamento non stabilisca specificamente i periodi di protezione applicabili nello scenario di cui sopra, le considerazioni indicate di seguito depongono a favore dell'applicazione dei periodi di cui all'articolo 39:

- la nuova indicazione non fa parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio esistente prima del 28 gennaio 2022; e
- sarebbe incoerente applicare periodi di protezione diversi a seconda che la nuova indicazione sia presentata come variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente o come nuova autorizzazione all'immissione in commercio.

Si sottolinea che il periodo di protezione si applica solo alla documentazione tecnica presentata a sostegno dell'indicazione pertinente e che non estende la protezione applicabile ai restanti aspetti dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- **nuova specie di destinazione:** l'articolo 40 si applica dal 28 gennaio 2022 a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese quelle rilasciate a norma della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 <sup>(92)</sup>. Mentre la formulazione dell'articolo 40 è interpretata facendo riferimento ai periodi di protezione di cui all'articolo 39, nel caso in cui una nuova specie di destinazione sia aggiunta ad un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata prima del 28 gennaio 2022, occorre tener conto anche dell'articolo 152, paragrafo 3.

Dal momento che l'articolo 152, paragrafo 3, del regolamento impedisce la riapertura dei periodi di protezione per la documentazione tecnica presentata a sostegno dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio approvate prima del 28 gennaio 2022, si dovrebbe dedurre che, nello scenario in questione, i periodi di protezione di cui all'articolo 40 dovrebbero essere applicati nel modo seguente:

- nuova specie di destinazione come previsto dall'articolo 40, paragrafo 1 (specie di destinazione principale): per ciascuna specie di destinazione supplementare si applicherebbe un periodo supplementare di un anno rispetto al periodo di protezione esistente a norma della direttiva 2001/82/CE, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione a norma di detta direttiva;
- nuova specie di destinazione come previsto dall'articolo 40, paragrafo 2 (specie di destinazione minore): per ciascuna specie di destinazione supplementare si applicherebbe un periodo supplementare di quattro anni rispetto al periodo di protezione esistente a norma della direttiva 2001/82/CE, a condizione che, in caso di variazione, la domanda sia stata presentata almeno tre anni prima della scadenza del periodo di protezione a norma di detta direttiva.

Il periodo massimo di 18 anni previsto all'articolo 40, paragrafo 3, si applicherebbe ai due scenari di cui sopra;

- **nuovi dosaggi, forme farmaceutiche o vie di somministrazione conformi ai requisiti di cui all'articolo 40, paragrafo 5:** dopo il 28 gennaio 2022 il periodo di protezione supplementare di quattro anni concesso per gli studi e le sperimentazioni in oggetto si applica, a decorrere dalla data della decisione che approva la variazione o l'autorizzazione all'immissione in commercio corrispondenti, a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese quelle rilasciate a norma della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 <sup>(93)</sup>.

Si sottolinea che il periodo di protezione si applica solo alla documentazione tecnica presentata a sostegno della definizione della forma farmaceutica, della via di somministrazione o del dosaggio pertinenti e che non estende la protezione applicabile ai restanti aspetti dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- **documentazione tecnica a sostegno degli LMR:** dopo il 28 gennaio 2022 il periodo di protezione supplementare di cinque anni concesso per le prove, gli studi e le sperimentazioni in oggetto di cui all'articolo 40, paragrafo 4, si applica, a decorrere dalla data della decisione che approva la variazione o l'autorizzazione all'immissione in commercio corrispondenti, a tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese quelle rilasciate a norma della direttiva 2001/82/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 <sup>(94)</sup>.

<sup>(92)</sup> Cfr. articolo 152, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(93)</sup> Cfr. articolo 152, paragrafo 1, del regolamento.

<sup>(94)</sup> Cfr. articolo 152, paragrafo 1, del regolamento.

Si sottolinea che il periodo di protezione si applica solo alla documentazione tecnica presentata a sostegno della determinazione del LMR pertinente e che non estende la protezione applicabile ai restanti aspetti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

## 6. TUTELA DELL'AMBIENTE E CONSIDERAZIONI IN MATERIA DI SALUTE UMANA

### 6.1. Valutazione del rischio ambientale

I rischi di effetti indesiderati sull'ambiente fanno parte del profilo di rischio dei medicinali veterinari <sup>(95)</sup>. Ne consegue che un'autorizzazione all'immissione in commercio sarà negata se si ritiene che i rischi per l'ambiente, valutati rispetto ai benefici, rendano negativo il rapporto beneficio/rischio del medicinale veterinario. Il regolamento prevede inoltre che le autorizzazioni all'immissione in commercio siano negate se i rischi per l'ambiente non sono sufficientemente esaminati <sup>(96)</sup>.

La valutazione del rischio ambientale fa parte delle informazioni sulla sicurezza che dovrebbero essere fornite nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Le domande presentate a norma dell'articolo 18, dell'articolo 19 o dell'articolo 21 del regolamento si riferiscono ai dati presentati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un precedente medicinale veterinario. In tali casi, dal momento che i rischi per l'ambiente sono già stati esaminati per il medicinale veterinario precedentemente autorizzato, non è richiesta la presentazione di una valutazione del rischio ambientale, a meno che il medicinale veterinario di riferimento/cui si fornisce un rimando non sia stato autorizzato prima del 1° ottobre 2005 (cfr. sezioni 4.5.5.1 e 4.8).

### 6.2. Informazioni sul prodotto e misure di attenuazione dei rischi

I rischi per l'ambiente dei medicinali veterinari sono legati alla composizione del prodotto e al livello di esposizione stimato che, a sua volta, è determinato dalla forma farmaceutica, dalla dose e dalla via di somministrazione nonché dall'uso previsto (indicazione e specie di destinazione). Salvo in casi debitamente giustificati, (ad esempio diversa via di somministrazione con un impatto significativo sullo *shedding*), le informazioni sui rischi per l'ambiente e, se del caso, le misure di attenuazione dei rischi per i medicinali veterinari con composizione analoga dovrebbero essere simili.

Nei casi in cui le informazioni sul prodotto del medicinale veterinario di riferimento/cui si fornisce un rimando non contengano informazioni sui rischi per l'ambiente, ma tali informazioni diventino disponibili successivamente (ad esempio a seguito della valutazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari simili), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del pertinente medicinale veterinario di riferimento/cui si fornisce un rimando dovrebbe aggiornare le informazioni sul prodotto, se del caso <sup>(97)</sup>.

### 6.3. Sostanze attive che sono sostanze PBT e vPvB

A norma dell'articolo 37, paragrafo 2, lettera j), le autorità competenti non possono rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario destinato a essere utilizzato negli animali destinati alla produzione di alimenti se contiene una sostanza attiva persistente, bioaccumulabile e tossica («PBT») o molto persistente e molto bioaccumulabile («vPvB»), a meno che la sostanza attiva in questione non sia essenziale per prevenire o contrastare un grave rischio per la salute degli animali.

L'identificazione di una data sostanza come PBT o vPvB dovrebbe essere effettuata conformemente ai criteri per l'identificazione definiti nell'allegato XIII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio (regolamento REACH) <sup>(98)</sup>. Pertanto, quando una sostanza è da considerarsi come PBT/vPvB secondo i criteri per l'identificazione di cui al regolamento REACH, tale determinazione è pertinente ai fini dell'applicazione dell'articolo 37, paragrafo 2, lettera j).

<sup>(95)</sup> Cfr. definizione del rapporto beneficio/rischio di cui all'articolo 4, punto 19), del regolamento.

<sup>(96)</sup> Cfr. articolo 37, paragrafo 2, lettera i), del regolamento.

<sup>(97)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 4, del regolamento.

<sup>(98)</sup> Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1).

È nel contesto della valutazione della domanda che si determina se la sostanza attiva sia essenziale per prevenire o contrastare un grave rischio per la salute degli animali.

### **Domande presentate a norma del regolamento**

L'articolo 37, paragrafo 2, lettera j), si applica alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio o alle domande di variazione intese ad estendere un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente a una specie destinata alla produzione di alimenti. Si sottolinea che tale disposizione si applica anche alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate a norma dell'articolo 18, dell'articolo 19 o dell'articolo 21.

Il regolamento non richiede un aggiornamento della valutazione per stabilire se la sostanza attiva continui a essere essenziale dopo il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dopo il 28 gennaio 2022 sono tenuti a rispettare gli obblighi di cui all'articolo 58. Pertanto le considerazioni di cui alla sezione di seguito si applicano mutatis mutandis a tale scenario.

### **Autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima dell'applicazione del regolamento <sup>(99)</sup>**

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima che l'articolo 37, paragrafo 2, lettera j), diventasse applicabile non sono tenuti a dimostrare che le sostanze attive PBT o vPvB contenute nei prodotti destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti sono essenziali. Tuttavia, poiché i rischi per l'ambiente e per la salute umana fanno parte del profilo di rischio dei medicinali veterinari, il riconoscimento di una sostanza attiva come PBT o vPvB può avere un impatto sul rapporto beneficio/rischio complessivo dei medicinali veterinari autorizzati.

Sebbene l'identificazione di una sostanza attiva come PBT o vPvB non incida automaticamente sulla validità delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero valutare il profilo di rischio dei medicinali veterinari interessati alla luce delle nuove prove e informare le autorità competenti se tali nuove informazioni influiscono sul rapporto beneficio/rischio del prodotto <sup>(100)</sup>.

Inoltre nell'articolo 58, paragrafo 4, è imposto ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di aggiornare le informazioni sul prodotto in linea con le conoscenze scientifiche più recenti. Tale obbligo comprende anche qualsiasi nuova informazione pertinente ai fini dell'impatto del medicinale veterinario sull'ambiente o sulla salute pubblica.

Le autorità competenti possono inoltre chiedere ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio interessati di fornire dati che dimostrino che il rapporto beneficio/rischio continua a essere positivo. Inoltre il rapporto beneficio/rischio potrebbe essere riesaminato anche nel contesto delle attività successive all'autorizzazione o di un deferimento nell'interesse dell'Unione.

---

<sup>(99)</sup> La presente sezione si applica anche alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dopo il 28 gennaio 2022 la cui procedura di valutazione è stata completata a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o della direttiva 2001/82/CE.

<sup>(100)</sup> Cfr. articolo 58, paragrafo 10, del regolamento.

## ALLEGATO

## GLOSSARIO

**1. Stesso medicinale veterinario:**

nella sezione E3 della comunicazione della Commissione sulle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali <sup>(1)</sup> è indicato che i medicinali che hanno la medesima composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi (vale a dire il medesimo dosaggio) e la medesima forma farmaceutica devono essere considerati il medesimo medicinale. Tale definizione è pertinente ai fini dell'interazione tra le procedure centralizzate e quelle nazionali, nonché in relazione al funzionamento delle procedure decentrate, di mutuo riconoscimento o di riconoscimento successivo. In tale contesto è opportuno tenere conto anche della definizione di «richiedente» e di «titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio», di cui alla sezione 3.3.

**2. Indicazione:**

l'uso dichiarato per un medicinale veterinario. Può comprendere il trattamento, la prevenzione o la diagnosi di una malattia, gli usi zootecnici o l'uso per eutanasia.

**3. Presentazione:**

confezioni di dimensioni diverse sono considerate presentazioni distinte; ad esempio una scatola da 30 compresse e una da 60 compresse di un determinato medicinale veterinario sono due presentazioni distinte.

**4. Nuova sostanza attiva:**

una nuova sostanza attiva veterinaria chimica, biologica o radiofarmaceutica comprende:

- i) una sostanza chimica, biologica o radiofarmaceutica non precedentemente autorizzata come sostanza attiva in un medicinale veterinario nell'Unione europea; e
- ii) una sostanza chimica, biologica o radiofarmaceutica precedentemente autorizzata come sostanza attiva in un medicinale veterinario nell'Unione europea, purché siano soddisfatte le condizioni seguenti:
  - per le sostanze chimiche: isomeri, misceli di isomeri, complessi o derivati o sali di una sostanza chimica precedentemente autorizzata come sostanza attiva in un medicinale veterinario nell'Unione europea, ma con differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o all'efficacia rispetto alla sostanza chimica precedentemente autorizzata;
  - per le sostanze biologiche: una sostanza biologica precedentemente autorizzata come sostanza attiva in un medicinale veterinario nell'Unione europea, ma con differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o all'efficacia dovute alle differenze in uno o più degli elementi seguenti: struttura molecolare, natura del materiale di partenza o processo di fabbricazione;

medicinali veterinari immunologici: la sostituzione o l'aggiunta di un nuovo antigene o di un nuovo ceppo nel caso di medicinali veterinari immunologici già autorizzati non dovrebbe essere considerata una sostituzione/aggiunta di una nuova sostanza attiva. Analogamente i nuovi isolati o le varianti di microrganismi che sono stati autorizzati in un medicinale veterinario immunologico non devono essere considerati nuove sostanze attive.

---

<sup>(1)</sup> GU C 229 del 22.7.1998, pag. 4.