

## II

(Atti non legislativi)

## REGOLAMENTI

## REGOLAMENTO DELEGATO (UE) N. 357/2014 DELLA COMMISSIONE

del 3 febbraio 2014

**che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le situazioni nelle quali possono essere imposti studi sull'efficacia successivamente all'autorizzazione**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano <sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 22 *ter*,

visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali <sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 10 *ter*,

considerando quanto segue:

- (1) È opportuno che decisioni in materia di autorizzazione di medicinali siano prese in base a criteri obiettivi di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale in questione, al fine di garantire che siano immessi sul mercato e somministrati ai pazienti solo medicinali di alto livello qualitativo. Ne consegue che i medicinali nuovi devono essere sottoposti a studi approfonditi, comprese le sperimentazioni cliniche, prima di venire autorizzati.
- (2) In forza dell'articolo 21 *bis*, lettera f), della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 9, paragrafo 4, lettera c *quater*) del regolamento (CE) n. 726/2004 può essere necessario in determinate situazioni integrare i dati disponibili al momento dell'autorizzazione con informazioni aggiuntive relative all'efficacia del medicinale al fine di risolvere problematiche che non potevano trovare risposta prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, in conformità all'articolo 22 *bis*, paragrafo 1, lettera b) della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 10 *bis*, paragrafo 1, lettera b) del regolamento (CE) n. 726/2004, le informazioni successive all'autorizzazione possono imporre revisioni significative delle precedenti valutazioni dell'efficacia e richiedere dati sull'efficienza aggiuntivi a conferma, mentre resta valida l'autorizzazione all'immissione in commercio. In entrambe le situazioni le competenti autorità nazionali, l'Agenzia europea per i medicinali e la Commissione (nel seguito «le autorità competenti») possono imporre al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di effettuare uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione.
- (3) L'obbligo di effettuare uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione dovrebbe riguardare determinate problematiche scientifiche ben argomentate, tali da avere un impatto diretto sul mantenimento in vigore dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Esso non andrebbe usato come giustificazione per il rilascio anzitempo

<sup>(1)</sup> GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67.

<sup>(2)</sup> GUL 136 del 30.4.2004, pag. 1.

di un'autorizzazione all'immissione in commercio. A termini dell'articolo 22 *bis*, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 10 *bis*, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 l'obbligo di effettuare tale studio dovrebbe essere giustificato caso per caso tenendo conto delle proprietà del medicinale e dei dati disponibili. Lo studio dovrebbe fornire alle autorità competenti e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio le informazioni necessarie al fine di integrare le evidenze iniziali o di verificare se mantenere in vigore l'autorizzazione all'immissione in commercio nella sua forma originale oppure con modifiche, o se essa vada sospesa o revocata in base ai nuovi dati risultanti dallo studio.

- (4) L'articolo 22 *ter* della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 10 *ter* del regolamento (CE) n. 726/2004 conferiscono alla Commissione il potere di specificare le situazioni nelle quali possono essere imposti studi sull'efficacia successivamente all'autorizzazione. Nell'interesse della trasparenza e della certezza del diritto, nonché alla luce degli sviluppi delle conoscenze scientifiche, risulta opportuno stilare un elenco delle specifiche situazioni e circostanze da esaminare.
- (5) In diversi settori terapeutici sono stati usati end-point surrogati, quali i biomarcatori o la riduzione del tumore in oncologia, come strumenti atti a definire l'efficacia dei medicinali in studi clinici esplorativi o confermativi. Per convalidare le valutazioni in base a tali end-point può essere opportuno generare ulteriori dati relativi all'efficienza nella fase successiva all'autorizzazione, per verificare l'impatto dell'intervento sull'esito clinico o sul progredire della patologia. Può altresì essere necessario verificare se i dati generali sulla sopravvivenza nella fase successiva all'autorizzazione smentiscano o confermino l'esito dell'end-point surrogato.
- (6) Alcuni medicinali possono venire usati regolarmente in associazione con altri medicinali. Se da un lato vige la presunzione che il richiedente dell'autorizzazione abbia preso in considerazione gli effetti di tali associazioni negli studi clinici, dall'altro non viene frequentemente imposto, né è opportuno, lo studio esaustivo, nella fase precedente l'autorizzazione, di tutte le possibili associazioni ammesse in termini generali dall'autorizzazione all'immissione in commercio. La valutazione scientifica può invece fondarsi in parte su un'estrapolazione a partire dai dati esistenti. In alcuni casi può essere opportuno raccogliere ulteriori evidenze cliniche successivamente all'autorizzazione per determinate associazioni specifiche, se tali studi possono chiarire un dubbio che non ha ancora trovato risposta. Tale approccio ha particolare valore se tali associazioni vengono usate, o ne è previsto l'uso, nella pratica medica quotidiana.
- (7) Nel corso degli studi clinici fondamentali effettuati prima del rilascio dell'autorizzazione può essere difficile raccogliere grandi numeri di soggetti che rappresentino tutte le diverse sottopopolazioni alle quali viene somministrato il medicinale. Tale aspetto può non pregiudicare a priori un rapporto rischio-beneficio complessivamente positivo al momento dell'autorizzazione. Però per alcune specifiche sottopopolazioni, per le quali sono stati avanzati dubbi sui benefici, può rendersi necessaria un'ulteriore convalida dell'efficacia mediante studi clinici appositamente mirati nella fase successiva all'autorizzazione.
- (8) In circostanze normali non esiste un obbligo normativo di monitorare a lungo termine l'efficacia dei medicinali nell'ambito della sorveglianza successiva all'autorizzazione, neanche per i medicinali autorizzati per patologie croniche. In molti casi gli effetti di un medicinale declinano nel tempo, il che impone di rivedere la terapia. Ciò però non pregiudica a priori il rapporto rischio-beneficio del medicinale e la valutazione dell'effetto benefico esercitato fino ad un certo punto temporale. In casi eccezionali andrebbero imposti studi successivi all'autorizzazione laddove una potenziale inefficacia a lungo termine possa suscitare dubbi sul fatto che il rapporto rischio-beneficio dell'intervento resti favorevole. Tale caso potrebbe applicarsi alle terapie innovative, nelle quali vige la presunzione che gli interventi andranno a modificare il decorso della malattia.
- (9) In situazioni eccezionali potrebbero venire imposti studi che riguardano la pratica medica quotidiana, laddove esista una chiara evidenza che i benefici di un medicinale, dimostrati nel corso di sperimentazioni cliniche controllate randomizzate, possano risentire in misura significativa delle condizioni d'uso vigenti nella realtà, o nei casi in cui il migliore approccio per trovare risposta ad un dubbio scientifico specifico consista nell'accedere a dati raccolti nel corso della pratica medica quotidiana. Inoltre, non è sempre possibile effettuare studi sull'efficacia protettiva dei vaccini. Quale alternativa si potrebbero usare stime dell'efficacia ottenute con studi prospettivi effettuati nel corso delle campagne di vaccinazione successivamente all'autorizzazione, al fine di ottenere una migliore conoscenza dell'effettiva capacità del vaccino di conferire una protezione a breve o a lungo termine.

- (10) Durante il ciclo di vita di un medicinale autorizzato possono intervenire cambiamenti significativi degli standard sanitari di diagnosi, cura o prevenzione di una patologia, facendo insorgere la necessità di riaprire il dibattito sul rapporto rischio-beneficio accertato del medicinale. La Corte di giustizia ha sentenziato che l'evoluzione del consenso all'interno della comunità medica in merito agli opportuni criteri di valutazione dell'effetto terapeutico di un medicinale può costituire un elemento concreto e oggettivo su cui basare la conclusione che il rapporto benefici/rischi del medicinale in questione sia negativo <sup>(1)</sup>. Può di conseguenza diventare necessario fornire nuove prove dell'efficacia del medicinale per confermare che il rapporto rischio-beneficio è favorevole. Analogamente, si possono prospettare studi aggiuntivi se progressi nella comprensione della patologia o della farmacologia di un medicinale hanno fatto nascere dubbi sulla validità dei criteri usati per stabilire l'efficacia del medicinale al momento del rilascio dell'autorizzazione.
- (11) Per ottenere dati significativi è necessario garantire che la progettazione di uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione sia adatta a trovare soluzione ai dubbi scientifici che esso è chiamato a risolvere.
- (12) Le autorità competenti possono imporre obblighi al fine di accertare o confermare l'efficacia di un medicinale per uso umano nel contesto di un'autorizzazione all'immissione al commercio soggetta a determinate condizioni e/o rilasciata in circostanze eccezionali, o quando essa sia il risultato di una procedura esperita a termini degli articoli 31 e 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004. Inoltre i titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale per terapie avanzate o di un medicinale per uso pediatrico possono dover sottostare a specifiche disposizioni per garantire il monitoraggio successivo dell'efficacia. Ne consegue che è necessario effettuare uno studio sull'efficacia successivamente all'autorizzazione. La necessità di tale studio va valutata nel contesto delle procedure sopraindicate e a prescindere dalle specifiche situazioni e circostanze menzionate nel presente regolamento,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

#### Articolo 1

1. Le autorità nazionali competenti, l'Agenzia europea per i medicinali o la Commissione europea possono imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di effettuare uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione in conformità all'articolo 21 *bis*, lettera f) e all'articolo 22 *bis*, paragrafo 1, lettera b) della direttiva 2001/83/CE, nonché all'articolo 9, paragrafo 4, lettera c *quater*) e all'articolo 10 *bis*, paragrafo 1, lettera b) del regolamento (CE) n. 726/2004:
- a) se sono state identificate problematiche relative ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale che possono essere risolte solo dopo l'immissione in commercio del medicinale;
  - b) se la comprensione della patologia, della metodologia clinica o dell'uso del medicinale in condizioni reali indicano che le precedenti valutazioni di efficacia possano dover essere riviste in misura significativa.
2. Le autorità nazionali competenti, l'Agenzia europea per i medicinali o la Commissione applicano il paragrafo 1 solo in presenza di uno o più tra i casi seguenti:
- a) una valutazione iniziale di efficacia fondata su end-point surrogati, tale da richiedere la verifica dell'impatto dell'intervento sull'esito clinico o sul progredire della patologia o la conferma dei precedenti presupposti in materia di efficacia;
  - b) nel caso di medicinali usati in associazione con altri medicinali, se sono necessari ulteriori dati sull'efficacia per chiarire dubbi che non erano stati affrontati quando era stato autorizzato il medicinale;
  - c) dubbi sull'efficacia del medicinale in alcune sottopopolazioni che non era possibile risolvere prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che impongono di raccogliere ulteriori evidenze cliniche;

<sup>(1)</sup> Causa C-221/10P *Artegodan* contro la Commissione europea, non ancora pubblicata, paragrafi 100-103.

- d) potenziale inefficacia a lungo termine, tale da suscitare dubbi sul fatto che il rapporto rischio-beneficio del medicinale resti favorevole;
  - e) se i benefici del medicinale dimostrati nel corso di sperimentazioni cliniche possono risentire in misura significativa dell'uso del medicinale in condizioni reali o, nel caso dei vaccini, se non è stato possibile effettuare studi sull'efficacia della protezione;
  - f) un cambiamento del modo di intendere gli standard sanitari di una patologia o la farmacologia di un prodotto, tale da richiedere prove aggiuntive della sua efficacia;
  - g) nuovi fattori scientifici concreti e oggettivi tali da indurre a ritenere che le precedenti valutazioni di efficacia possano dover essere riviste in misura significativa.
3. Le situazioni esposte ai paragrafi 1 e 2 non pregiudicano l'imposizione al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio dell'obbligo di effettuare uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione nel contesto di qualsiasi situazione tra le seguenti:
- a) un'autorizzazione all'immissione in commercio soggetta a determinate condizioni a termini dell'articolo 14, paragrafo 7 del regolamento (CE) n. 726/2004;
  - b) un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali e fatte salve determinate condizioni in forza dell'articolo 14, paragrafo 8 della direttiva (CE) n. 726/2004 o dell'articolo 22 della direttiva 2001/83/CE;
  - c) un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per un medicinale per una terapia avanzata in forza dell'articolo 14 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>;
  - d) l'uso pediatrico di un medicinale in conformità all'articolo 34, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(2)</sup>;
  - e) una procedura esperita a termini degli articoli 31 o 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

#### Articolo 2

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 3 febbraio 2014

*Per la Commissione*

*Il presidente*

José Manuel BARROSO

---

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121).

<sup>(2)</sup> Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).