II

(Acte fără caracter legislativ)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) NR. 357/2014 al Comisiei

din 3 februarie 2014

de completare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește situațiile în care pot fi solicitate studii de eficacitate post-autorizare

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ([1]), în special articolul 22b,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente ([2]), în special articolul 10b,

întrucât:

(1) Deciziile privind acordarea de autorizații pentru medicamente ar trebui să fie luate pe baza criteriilor obiective referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului în cauză, pentru a se garanta că numai medicamentele de înaltă calitate sunt introduse pe piață și administrate pacienților. În consecință, medicamentele noi trebuie să fie supuse unor studii aprofundate, inclusiv unor teste de eficacitate clinică, înainte de a fi autorizate.

(2) În conformitate cu articolul 21a litera (f) din Directiva 2001/83/CE și cu articolul 9 alineatul (4) litera (cc) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în anumite situații poate fi necesar să se completeze datele disponibile la momentul autorizării cu informații suplimentare privind eficacitatea unui medicament, pentru a răspunde preocupărilor care nu au putut fi soluționate înainte de acordarea autorizației de introducere pe piață. În plus, în conformitate cu articolul 22a alineatul (1) litera (b) din Directiva 2001/83/CE și cu articolul 10a alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, informațiile obținute după autorizare pot justifica o revizuire semnificativă a evaluărilor anterioare a eficacității și pot necesita date de confirmare suplimentare privind eficacitatea, în timp ce autorizația de introducere pe piață este menținută. În ambele situații, autoritățile naționale competente, Agenția Europeană pentru Medicamente și Comisia (denumite în continuare „autoritățile competente") pot obliga titularul autorizației de introducere pe piață să efectueze un studiu de eficacitate post-autorizare.

(3) Obligația de a efectua un studiu de eficacitate post-autorizare ar trebui să răspundă anumitor preocupări științifice justificate în mod corespunzător, care ar putea avea un impact direct asupra menținerii autorizației de introducere pe piață. Aceasta nu ar trebui să fie utilizată drept justificare pentru acordarea prematură a unei autorizații de

([1]) JO L 311, 28.11.2001, p. 67.
([2]) JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

introducere pe piață. În conformitate cu articolul 22a alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE și cu articolul 10a alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, obligația de a efectua un astfel de studiu ar trebui să fie justificată de la caz la caz, ținând seama de proprietățile unui medicament, precum și de datele disponibile. Studiul ar trebui să ofere autorităților competente și titularului autorizației de introducere pe piață informațiile necesare pentru a completa dovezile inițiale sau pentru a verifica dacă autorizația de introducere pe piață ar trebui menținută așa cum a fost acordată, modificată, suspendată sau revocată pe baza noilor date care rezultă din studiu.

(4) Articolul 22b din Directiva 2001/83/CE și articolul 10b din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 autorizează Comisia să precizeze situațiile în care pot fi solicitate studii de eficacitate post-autorizare. Din motive de transparență și de securitate juridică și având în vedere evoluțiile înregistrate în domeniul cunoștințelor științifice, este necesar să se întocmească o listă a situațiilor specifice și a circumstanțelor care ar putea fi luate în considerare.

(5) În diverse domenii terapeutice, parametri-surogat, precum biomarkerii sau reducerea dimensiunii unei tumori în oncologie, au fost utilizați drept instrument pentru a determina eficacitatea medicamentelor în studii clinice de explorare sau de confirmare. Pentru a realiza evaluarea pe baza acestor parametri, poate fi pertinent să se genereze date suplimentare privind eficacitatea în faza post-autorizare, în scopul verificării impactului intervenției asupra rezultatului clinic sau a evoluției bolii. De asemenea, poate fi necesar să se verifice dacă datele privind supraviețuirea generală în faza post-autorizare sunt în discordanță cu rezultatul obținut pe baza parametrului-surogat sau dacă îl confirmă.

(6) Anumite medicamente pot fi utilizate în mod regulat în combinație cu alte medicamente. Deși este de așteptat ca solicitantul unei autorizații de introducere pe piață să evalueze efectele unor astfel de combinații prin intermediul studiilor clinice, adesea nu este nici necesar, nici adecvat să se studieze înainte de autorizare, în mod exhaustiv, de o manieră generală, toate combinațiile posibile vizate de autorizația de introducere pe piață. În schimb, evaluarea științifică se poate baza parțial pe extrapolarea datelor existente. În anumite cazuri, poate fi pertinent să se obțină, după autorizare, dovezi clinice suplimentare pentru anumite combinații specifice, în cazul în care astfel de studii ar putea clarifica o incertitudine care nu a fost încă abordată. Acest lucru este valabil mai ales în cazul în care astfel de combinații sunt utilizate sau se preconizează că vor fi utilizate în practica medicală de zi cu zi.

(7) Poate fi dificil ca în studiile clinice pivot efectuate înainte de acordarea autorizației de introducere pe piață să se colecteze date solide și reprezentative cu privire la toate subpopulațiile diferite cărora le poate fi administrat medicamentul. Acest lucru nu exclude neapărat posibilitatea ca raportul riscuri-beneficii global să fie pozitiv la momentul autorizării. Cu toate acestea, pentru anumite subpopulații specifice cu privire la care au fost exprimate incertitudini în ceea ce privește beneficiile, poate fi necesar să se obțină dovezi suplimentare care să susțină eficacitatea, prin intermediul unor studii clinice direcționate în mod specific și efectuate în faza post-autorizare.

(8) În circumstanțe normale, monitorizarea pe termen lung a eficacității medicamentelor în cadrul supravegherii din faza post-autorizare nu constituie o cerință obligatorie, nici chiar pentru medicamentele autorizate pentru afecțiuni cronice. În multe cazuri, efectele unui medicament se diminuează în timp, ceea ce necesită o revizuire a terapiei. Cu toate acestea, acest lucru nu afectează neapărat raportul riscuri-beneficii al medicamentului și evaluarea efectului benefic obținut până la momentul respectiv. În cazuri excepționale, ar trebui să fie impuse studii post-autorizare atunci când o potențială lipsă de eficacitate pe termen lung ar putea genera motive de îngrijorare cu privire la menținerea unui raport riscuri-beneficii pozitiv al intervenției. Acest lucru ar putea fi valabil în cazul terapiilor inovatoare, în care intervențiile sunt menite să modifice evoluția unei boli.

(9) În situații excepționale, ar putea fi solicitate studii în practica medicală de zi cu zi în cazurile în care există dovezi clare că beneficiile aduse de un medicament demonstrate în studii clinice controlate randomizate sunt afectate în mod semnificativ de condițiile reale de utilizare sau în cazurile în care o anumită preocupare științifică ar putea fi studiată cel mai bine având acces la datele colectate în practica medicală de zi cu zi. În plus, studiile privind eficacitatea protecției vaccinurilor nu sunt întotdeauna fezabile. În mod alternativ, estimările eficacității rezultate din studii prospective desfășurate în cursul campaniilor de vaccinare după autorizare ar putea fi utilizate pentru a dobândi cunoștințe suplimentare privind capacitatea vaccinului de a conferi protecție pe termen scurt sau lung.

(10) Pe durata ciclului de viață al unui medicament autorizat, poate avea loc o schimbare semnificativă în ceea ce privește metoda standard de diagnosticare, tratare sau prevenire a unei boli, ceea ce conduce la nevoia de a redeschide discuțiile referitoare la raportul riscuri-beneficii stabilit pentru medicamentul respectiv. Curtea Europeană de Justiție a hotărât că un consens modificat în cadrul comunității medicale în ceea ce privește criteriile corespunzătoare de evaluare a eficacității terapeutice a unui medicament poate constitui un element concret și obiectiv care este posibil să servească drept bază pentru constatarea unui raport riscuri-beneficii negativ pentru produsul respectiv ([1]). Prin urmare, poate fi necesar să se furnizeze noi dovezi privind eficacitatea medicamentului pentru a menține o evaluare riscuri-beneficii pozitivă. De asemenea, pot fi luate în considerare studii suplimentare în cazul în care o mai bună înțelegere a bolii sau a farmacologiei unui medicament a pus sub semnul întrebării criteriile utilizate pentru a stabili eficacitatea medicamentului la momentul acordării autorizației de introducere pe piață.

(11) Pentru a obține date semnificative, este necesar să se asigure că un studiu de eficacitate post-autorizare este conceput de așa manieră încât să poată răspunde la problema științifică pe care intenționează să o clarifice.

(12) Autoritățile competente pot impune obligația de a asigura sau confirma eficacitatea unui medicament de uz uman în cadrul unei autorizații de introducere pe piață condiționate și/sau a unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată în contextul unor circumstanțe excepționale sau ca rezultat al unei proceduri de sesizare inițiate în temeiul articolelor 31 și 107i din Directiva 2001/83/CE sau al articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. În plus, este posibil ca titularii unei autorizații de introducere pe piață pentru un medicament reprezentând o terapie avansată sau pentru un medicament de uz pediatric să fie nevoiți să respecte anumite măsuri în scopul de a asigura monitorizarea eficacității. În consecință, este necesar să se efectueze un studiu de eficacitate post-autorizare. Necesitatea unui astfel de studiu ar trebui să fie evaluată în contextul acestor proceduri și independent de situațiile și circumstanțele specifice precizate în prezentul regulament,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

(1) Autoritățile naționale competente, Agenția Europeană pentru Medicamente sau Comisia pot solicita efectuarea unui studiu de eficacitate post-autorizare de către titularul unei autorizații de introducere pe piață în conformitate cu articolul 21a litera (f) și cu articolul 22a alineatul (1) litera (b) din Directiva 2001/83/CE, precum și cu articolul 9 alineatul (4) litera (cc) și cu articolul 10a alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004:

(a) în cazul în care sunt identificate preocupări legate de anumite aspecte ale eficacității medicamentului, care pot fi remediate numai după introducerea pe piață a medicamentului;

(b) în cazul în care înțelegerea bolii, metodologia clinică sau utilizarea medicamentului în condiții reale indică faptul că este posibil ca evaluările anterioare ale eficacității să trebuiască să fie revizuite în mod semnificativ.

(2) Autoritățile naționale competente, Agenția Europeană pentru Medicamente sau Comisia aplică alineatul (1) numai în cazul în care apare una sau mai multe dintre următoarele situații:

(a) o evaluare inițială a eficacității care se bazează pe parametri-surogat și care necesită fie verificarea impactului intervenției asupra rezultatului clinic sau a evoluției bolii, fie confirmarea ipotezelor anterioare privind eficacitatea;

(b) în cazul medicamentelor care se utilizează în combinație cu alte medicamente, necesitatea unor date suplimentare privind eficacitatea care să clarifice incertitudinile care nu au fost abordate atunci când medicamentul a fost autorizat;

(c) incertitudini cu privire la eficacitatea unui medicament la anumite subpopulații care nu au putut fi soluționate înainte de acordarea autorizației de introducere pe piață și care necesită dovezi clinice suplimentare;

([1]) Cauza C-221/10P *Artegodan/Comisia*, nepublicată încă, punctele 100-103.

(d) o potențială lipsă a eficacității pe termen lung care generează motive de îngrijorare cu privire la menținerea unui raport riscuri-beneficii pozitiv al medicamentului;

(e) beneficiile unui medicament demonstrate în trialuri clinice sunt afectate în mod semnificativ de utilizarea medicamentului în condiții reale sau, în cazul vaccinurilor, studiile privind eficacitatea protecției nu au fost fezabile;

(f) o schimbare a înțelegerii în ceea ce privește standardul de practică medicală în cazul unei boli sau farmacologia unui medicament care necesită dovezi suplimentare a eficacității acestuia;

(g) noi elemente științifice concrete și obiective care pot servi drept bază pentru a concluziona că poate fi necesară revizuirea semnificativă a evaluărilor anterioare ale eficacității.

(3) Situațiile prevăzute la alineatele (1) și (2) nu aduc atingere obligației impuse titularului unei autorizații de introducere pe piață de a efectua un studiu de eficacitate post-autorizare în contextul oricăreia dintre următoarele situații:

(a) o autorizație de introducere pe piață condiționată acordată în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

(b) o autorizație de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale și sub rezerva anumitor condiții, în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau cu articolul 22 din Directiva 2001/83/CE;

(c) o autorizație de introducere pe piață acordată pentru un medicament reprezentând o terapie avansată, în conformitate cu articolul 14 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului ([1]);

(d) uzul pediatric al unui medicament, în conformitate cu articolul 34 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ([2]);

(e) o procedură de sesizare inițiată în conformitate cu articolul 31 sau cu articolul 107i din Directiva 2001/83/CE sau cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 2

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 3 februarie 2014.

Pentru Comisie

Președintele

José Manuel BARROSO

([1]) Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

([2]) Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).