

II

(Actes non législatifs)

RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) N° 357/2014 DE LA COMMISSION

du 3 février 2014

complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽¹⁾, et notamment son article 22 *ter*,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ⁽²⁾, et notamment son article 10 *ter*,

considérant ce qui suit:

- (1) Les décisions relatives à l'autorisation des médicaments devraient être prises sur la base des critères objectifs de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament concerné, pour garantir que seuls les médicaments de grande qualité sont mis sur le marché et administrés aux patients. En conséquence, les nouveaux médicaments doivent faire l'objet d'études approfondies, comprenant des essais cliniques d'efficacité, avant d'être autorisés.
- (2) Conformément à l'article 21 *bis*, point f), de la directive 2001/83/CE et à l'article 9, paragraphe 4, point c *quaterbis*, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE et à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 726/2004, les informations obtenues après l'autorisation peuvent justifier un réexamen significatif des évaluations d'efficacité antérieures et rendre nécessaires des données supplémentaires confirmant l'efficacité, tandis que l'autorisation de mise sur le marché est maintenue. Dans les deux cas, les autorités nationales compétentes, l'Agence européenne des médicaments et la Commission (ci-après dénommées les «autorités compétentes») peuvent imposer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation.
- (3) L'obligation d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation devrait répondre à certaines préoccupations scientifiques justifiées, qui pourraient influencer directement sur le maintien de l'autorisation de mise sur le marché. Elle ne devrait pas servir à justifier l'octroi prématuré d'une autorisation de mise sur le marché. Conformément à

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

l'article 22 *bis*, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, l'obligation d'effectuer une étude de ce type devrait être justifiée au cas par cas, en tenant compte des propriétés du médicament et des données disponibles. L'étude devrait fournir aux autorités compétentes et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché les informations nécessaires pour compléter les données initiales ou vérifier si l'autorisation de mise sur le marché devrait être maintenue telle qu'elle a été octroyée, ou modifiée, suspendue ou retirée sur la base des nouvelles données résultant de l'étude.

- (4) L'article 22 *ter* de la directive 2001/83/CE et l'article 10 *ter* du règlement (CE) n° 726/2004 permettent à la Commission de définir les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises. Pour des raisons de transparence et de sécurité juridique, et à la lumière de l'évolution des connaissances scientifiques, il convient d'établir une liste des situations particulières et des circonstances pouvant être prises en considération.
- (5) Dans divers domaines thérapeutiques, des critères de substitution, comme les biomarqueurs ou la réduction de la taille d'une tumeur en oncologie, ont été utilisés comme instrument pour déterminer l'efficacité de médicaments dans des études cliniques exploratoires ou de confirmation. Pour étayer l'évaluation fondée sur ces critères, il peut être pertinent de générer de nouvelles données relatives à l'efficacité au cours de la phase postérieure à l'autorisation afin de vérifier l'incidence de l'intervention sur les résultats cliniques ou la progression de la maladie. Il peut également être nécessaire de vérifier si les données globales de survie au cours de la phase postérieure à l'autorisation confirment ou non les résultats du critère de substitution.
- (6) Certains médicaments peuvent être utilisés régulièrement en combinaison avec d'autres médicaments. Tandis qu'il est attendu du demandeur d'une autorisation de mise sur le marché qu'il prenne en compte les effets de telles combinaisons dans les études cliniques, il n'est, de manière générale, ni demandé ni approprié d'étudier de façon exhaustive toutes les combinaisons possibles en vertu de l'autorisation de mise sur le marché avant l'autorisation. Au lieu de cela, l'évaluation scientifique peut être basée, en partie, sur l'extrapolation des données existantes. Dans certains cas, il peut être utile d'obtenir de nouvelles données cliniques après l'autorisation pour certaines combinaisons spécifiques si des études cliniques sont susceptibles de mettre fin à un doute qui n'a pas déjà été levé. Cela s'applique en particulier lorsque ces combinaisons sont utilisées ou susceptibles d'être utilisées dans la pratique médicale quotidienne.
- (7) Dans les études cliniques pivots menées préalablement à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, il peut être difficile de disposer d'une représentation solide de toutes les différentes sous-populations auxquelles le médicament est administré. Cela n'empêche pas nécessairement le rapport bénéfice/risque global d'être positif au moment de l'autorisation. Toutefois, pour certaines sous-populations spécifiques pour lesquelles des doutes ont été soulevés en ce qui concerne les bénéfices, il peut être nécessaire d'obtenir des données supplémentaires étayant l'efficacité grâce à des études cliniques spécifiques ciblées menées au cours de la phase postérieure à l'autorisation.
- (8) Dans des circonstances normales, un suivi de l'efficacité des médicaments à long terme n'est pas obligatoire dans le cadre de la surveillance postautorisation, même lorsqu'il s'agit de médicaments autorisés pour des affections chroniques. Dans de nombreux cas, les effets d'un médicament s'estompent au fil du temps, ce qui oblige à revoir la thérapie. Toutefois, cela n'a pas nécessairement d'incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament ni sur l'évaluation de l'effet bénéfique obtenu jusqu'alors. Dans des cas exceptionnels, des études postautorisation devraient être imposées lorsqu'un défaut potentiel d'efficacité à long terme pourrait susciter des inquiétudes quant au maintien d'un rapport bénéfice/risque positif de l'intervention. Tel pourrait être le cas pour les thérapies innovantes avec lesquelles les interventions sont censées modifier l'évolution de la maladie.
- (9) Dans des situations exceptionnelles, des études menées dans la pratique médicale quotidienne pourraient être demandées lorsque des preuves manifestes montrent que les bénéfices d'un médicament démontrés lors d'essais cliniques contrôlés et randomisés sont réduits de manière significative dans les conditions réelles d'utilisation ou lorsque les données collectées dans la pratique médicale quotidienne sont mieux à même de répondre aux préoccupations scientifiques spécifiques. En outre, il n'est pas toujours possible d'effectuer des études de l'efficacité de la protection des vaccins. À défaut, des estimations d'efficacité établies à partir d'études prospectives effectuées au cours de campagnes de vaccination après l'autorisation pourraient être utilisées afin d'acquérir des connaissances supplémentaires sur la capacité du vaccin à conférer une protection à court ou à long terme.

- (10) Au cours du cycle de vie d'un médicament autorisé, une modification significative peut se produire en ce qui concerne la qualité de la prise en charge pour le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, conduisant à la nécessité de reprendre les discussions sur le rapport bénéfice/risque établi pour le médicament. La Cour de justice de l'Union européenne a estimé qu'une modification du consensus au sein de la communauté médicale en ce qui concerne les critères appropriés pour évaluer l'efficacité thérapeutique d'un médicament peut constituer un élément concret et objectif susceptible de servir de fondement à l'établissement d'un bilan bénéfices/risques négatif pour le produit concerné ⁽¹⁾. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de fournir de nouvelles données sur l'efficacité du médicament pour maintenir une évaluation positive du rapport bénéfice/risque. De même, si une meilleure compréhension de la maladie ou de la pharmacologie d'un médicament a remis en question les critères utilisés pour établir l'efficacité du médicament au moment où l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée, des études complémentaires peuvent être envisagées.
- (11) Pour obtenir des données significatives, il est nécessaire de veiller à ce que la conception d'une étude d'efficacité postautorisation soit appropriée pour répondre à la question scientifique qu'elle entend clarifier.
- (12) Les autorités compétentes peuvent imposer l'obligation de garantir ou de confirmer l'efficacité d'un médicament à usage humain dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et/ou d'une autorisation de mise sur le marché octroyée dans le contexte de circonstances exceptionnelles, ou à la suite d'une procédure de saisine engagée en application des articles 31 et 107 *decies* de la directive 2001/83/CE ou de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004. De plus, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament de thérapie innovante ou un médicament à usage pédiatrique peuvent être tenus de se conformer à certaines mesures pour garantir le suivi de l'efficacité. En conséquence, il est nécessaire d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation. La nécessité d'une telle étude devrait être examinée dans le contexte de ces procédures et indépendamment des situations spécifiques et des conditions précisées dans le présent règlement,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

1. Les autorités nationales compétentes, l'Agence européenne des médicaments ou la Commission peuvent exiger que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché réalise une étude d'efficacité postautorisation conformément à l'article 21 *bis*, point f), et à l'article 22 *bis*, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE ainsi qu'à l'article 9, paragraphe 4, point c *quater*), et à l'article 10 *bis*, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 726/2004:
- a) lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament;
 - b) lorsque la compréhension de la maladie, la méthodologie clinique ou l'utilisation du médicament dans les conditions réelles indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative.
2. Les autorités nationales compétentes, l'Agence européenne des médicaments ou la Commission ne peuvent appliquer les dispositions du paragraphe 1 que si l'une ou plusieurs des situations suivantes se présentent:
- a) une première évaluation de l'efficacité basée sur des critères de substitution requiert la vérification de l'incidence de l'intervention sur les résultats cliniques ou sur la progression de la maladie, ou la confirmation des hypothèses antérieures relatives à l'efficacité;
 - b) dans le cas de médicaments utilisés en combinaison avec d'autres médicaments, il est nécessaire de disposer de données complémentaires relatives à l'efficacité pour mettre fin aux doutes qui n'avaient pas été levés au moment de l'autorisation du médicament;
 - c) les incertitudes quant à l'efficacité d'un médicament chez certaines sous-populations n'ont pas pu être levées avant l'autorisation de mise sur le marché et requièrent des preuves cliniques complémentaires;

⁽¹⁾ Arrêt rendu dans l'affaire C-221/10 P, Artogodan/Commission, non encore publié au Recueil, points 100 à 103.

- d) un défaut potentiel d'efficacité à long terme suscite des interrogations en ce qui concerne le maintien d'un rapport bénéfice/risque positif du médicament;
- e) les bénéfices d'un médicament démontrés lors d'essais cliniques sont réduits de manière significative lors de l'utilisation du médicament dans les conditions réelles ou, dans le cas de vaccins, il n'a pas été possible de réaliser des études d'efficacité;
- f) un changement dans la conception de la qualité de la prise en charge d'une maladie ou dans la compréhension de la pharmacologie d'un médicament requiert des preuves supplémentaires quant à l'efficacité de celui-ci;
- g) de nouveaux éléments scientifiques concrets et objectifs peuvent servir de base pour conclure qu'il pourrait y avoir lieu de revoir de manière significative les évaluations d'efficacité antérieures.
3. Les situations décrites aux paragraphes 1 et 2 sont sans préjudice de l'obligation imposée au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque l'une des situations suivantes se présente:
- a) une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est octroyée conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004;
- b) une autorisation de mise sur le marché est octroyée dans des circonstances exceptionnelles et sous certaines conditions conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004 ou à l'article 22 de la directive 2001/83/CE;
- c) une autorisation de mise sur le marché est octroyée pour un médicament de thérapie innovante conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾;
- d) une utilisation pédiatrique est faite d'un médicament conformément à l'article 34, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾;
- e) une procédure de saisine est engagée conformément à l'article 31 ou à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE ou à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 2

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 3 février 2014.

Par la Commission
Le président,
José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).

⁽²⁾ Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).