

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO DELEGADO (UE) N° 357/2014 DE LA COMISIÓN

de 3 de febrero de 2014

por el que se completan la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a las situaciones en que puedan exigirse estudios de eficacia posautorización

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 22 *ter*,

Visto el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 10 *ter*,

Considerando lo siguiente:

- (1) Las decisiones de autorización de los medicamentos deberían realizarse a partir de criterios objetivos de calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cuestión, con el fin de garantizar que solamente se comercialicen y administren a los pacientes medicamentos de alta calidad. En consecuencia, deben realizarse estudios profundizados de los nuevos medicamentos, lo que incluye ensayos de eficacia clínica, antes de ser autorizados.
- (2) De acuerdo con el artículo 21 *bis*, letra f), de la Directiva 2001/83/CE, y el artículo 9, apartado 4, letra c *quaterbis*, apartado 1, letra b), de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 10 *bis*, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n° 726/2004, la información posterior a la autorización podrá necesitar una importante revisión de las anteriores evaluaciones de eficacia y precisar datos sobre eficacia adicionales y confirmatorios, mientras se mantiene la autorización de comercialización. En ambos casos, las autoridades nacionales competentes, la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión (en lo sucesivo, «las autoridades competentes»), podrían obligar al titular de la autorización de comercialización a realizar un estudio de eficacia posautorización.
- (3) La obligación de realizar un estudio de eficacia posautorización debería abordar determinados interrogantes científicos fundamentados que pudieran tener un impacto directo en el mantenimiento de la autorización de comercialización. No debería utilizarse como una justificación para la concesión prematura de una autorización

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

de comercialización. De conformidad con el artículo 22 *bis*, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE y con el artículo 10 *bis*, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, debería justificarse en cada caso la obligación de realizar un estudio de estas características, teniendo en cuenta las propiedades de un medicamento y los datos disponibles. El estudio debería proporcionar la información necesaria a las autoridades competentes y al titular de la autorización de comercialización, bien para completar los datos iniciales, o bien para comprobar si la autorización de comercialización debería mantenerse tal como se concedió, modificarse, suspenderse o revocarse, con arreglo a nuevos datos resultantes del estudio.

- (4) El artículo 22 *ter* de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 10 *ter* del Reglamento (CE) n° 726/2004 facultan a la Comisión para determinar las situaciones en que puedan exigirse estudios de eficacia posautorización. En aras de la transparencia y la seguridad jurídica, y a la luz de la evolución de los conocimientos científicos, es conveniente elaborar una lista de las situaciones específicas y de las circunstancias que podrían tenerse en cuenta.
- (5) En diversos ámbitos terapéuticos, se han utilizado criterios indirectos de valoración, tales como los biomarcadores o la reducción de tumores en oncología, como herramienta para definir la eficacia de los medicamentos en estudios clínicos exploratorios o confirmatorios. Para fundamentar la evaluación basada en estos criterios de valoración, podría ser pertinente obtener más datos sobre la eficacia en la fase posterior a la autorización para verificar el impacto de la intervención en los resultados clínicos o la progresión de la enfermedad. También podría resultar necesario verificar si los datos globales de supervivencia en la fase posterior a la autorización difieren o confirman el resultado del criterio indirecto de valoración.
- (6) Algunos medicamentos pueden utilizarse de forma periódica en combinación con otros medicamentos. Si bien se espera que el solicitante de la autorización de comercialización aborde los efectos de estas combinaciones en los estudios clínicos, a menudo no es necesario ni oportuno estudiar exhaustivamente todas las combinaciones posibles cubiertas por la autorización de comercialización en términos generales antes de la autorización. Por el contrario, la evaluación científica puede basarse en parte en una extrapolación de los datos existentes. En determinados casos, puede ser pertinente para adquirir más pruebas clínicas después de la autorización, en el caso de algunas combinaciones específicas, que dichos estudios puedan aclarar una incertidumbre que no se haya abordado. Esto se aplica, en particular, en el caso de que estas combinaciones se utilicen en la práctica médica habitual, o esté previsto que así sea.
- (7) En los estudios clínicos clave realizados con anterioridad a la concesión de una autorización de comercialización, puede resultar difícil conseguir una representación sólida de todas las diferentes subpoblaciones a las que se administra el medicamento. Esto no impide necesariamente que se consiga un equilibrio positivo global entre riesgos y beneficios en el momento de la autorización. No obstante, en el caso de determinadas subpoblaciones específicas para las que se han planteado incertidumbres con respecto a los beneficios, podría ser necesaria una mayor fundamentación de las pruebas de la eficacia con estudios clínicos con un fin específico en la fase posterior a la autorización.
- (8) En circunstancias normales, no existe ningún requisito obligatorio para el seguimiento a largo plazo de la eficacia de los medicamentos como parte de la vigilancia posterior a la autorización, incluso en el caso de los medicamentos autorizados para las afecciones crónicas. En muchos casos, los efectos de un medicamento disminuyen a lo largo del tiempo, lo que exige una redefinición de la terapia. No obstante, esto no compromete necesariamente el equilibrio entre riesgos y beneficios del medicamento ni la valoración del efecto beneficioso ejercido hasta ese momento. En casos excepcionales, deberían imponerse estudios posteriores a la autorización cuando una potencial falta de eficacia a largo plazo pudiera plantear dudas en cuanto al mantenimiento de un equilibrio positivo entre riesgos y beneficios de la intervención. Este podría ser el caso de las terapias innovadoras, en las que se supone que las intervenciones modifican el curso de la enfermedad.
- (9) En situaciones excepcionales, podrían solicitarse estudios en la práctica médica habitual si existen pruebas claras de que los beneficios de un medicamento demostrados en ensayos clínicos controlados aleatorios se ven afectados de forma significativa por las condiciones de utilización en la vida real, o cuando se estudie mejor el interés científico específico teniendo acceso a los datos recopilados en la práctica médica habitual. Además, no siempre pueden realizarse estudios sobre la eficacia de la protección de las vacunas. Alternativamente, podrían utilizarse las estimaciones de eficacia de estudios prospectivos realizados durante las campañas de vacunación después de la autorización para conseguir más información sobre la capacidad de la vacuna para dar protección a corto o largo plazo.

- (10) Durante el ciclo de vida de un medicamento autorizado, puede producirse un cambio importante en las normas sobre cuidados para el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, lo que desemboque en la necesidad de reiniciar debates sobre el equilibrio establecido entre riesgos y beneficios del medicamento. El Tribunal de Justicia Europeo ha dictaminado que unos consensos modificados dentro de la comunidad médica en lo que respecta a los criterios adecuados de valoración de la eficacia terapéutica de un medicamento podrían constituir factores concretos y objetivos que sirvieran de base para una evaluación negativa de la relación entre riesgos y beneficios de dicho producto ⁽¹⁾. En consecuencia, podría ser necesario proporcionar nuevas pruebas de la eficacia del medicamento para mantener una evaluación positiva de la relación entre riesgos y beneficios. Del mismo modo, si una mejor comprensión de la enfermedad o la farmacología de un medicamento ha puesto en tela de juicio los criterios utilizados para determinar la eficacia del medicamento en el momento en que se concedió la autorización de comercialización, podría sopesarse la realización de nuevos estudios.
- (11) Para obtener datos significativos, debe garantizarse que el diseño de un estudio de eficacia posautorización sea adecuado para responder a la cuestión científica que trata de resolver.
- (12) Las autoridades competentes pueden imponer obligaciones para garantizar o confirmar la eficacia de un medicamento en el contexto de una autorización de comercialización condicional y/o una autorización de comercialización que se haya concedido sin perjuicio de circunstancias excepcionales, o bien como resultado de un procedimiento de recurso iniciado en virtud de los artículos 31 o 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004. Además, los titulares de una autorización de comercialización para un medicamento de terapia avanzada o un medicamento de uso pediátrico podrían verse obligados a cumplir determinadas medidas para garantizar el seguimiento de la eficacia. En consecuencia, es necesario realizar un estudio de eficacia posautorización. La necesidad de un estudio de estas características debería evaluarse en el contexto de estos procedimientos y con independencia de las situaciones específicas y las circunstancias especificadas en el presente Reglamento.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

1. Las autoridades nacionales competentes, la Agencia Europea de Medicamentos o la Comisión podrán exigir al titular de una autorización de comercialización que realice un estudio de eficacia posautorización con arreglo al artículo 21 *bis*, letra f), y el artículo 22 *bis*, apartado 1, letra b), de la Directiva 2001/83/CE, y al artículo 9, apartado 4, letra c *quater*, y al artículo 10 *bis*, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n° 726/2004:

- a) cuando se determine la existencia de interrogantes en relación con algunos aspectos de la eficacia del medicamento que solamente puedan resolverse después de la comercialización del mismo;
- b) cuando la comprensión de la enfermedad, la metodología clínica o la utilización del medicamento en las condiciones de la vida real indiquen que podrían tener que revisarse las anteriores evaluaciones de eficacia de forma significativa.

2. Las autoridades nacionales competentes, la Agencia Europea de Medicamentos o la Comisión únicamente aplicarán el apartado 1 en caso de que se produzca uno o varios de los casos siguientes:

- a) si se trata de una evaluación inicial de la eficacia que se base en criterios indirectos de valoración, que requiera la verificación del impacto de la intervención en los resultados clínicos o la progresión de la enfermedad, o bien la confirmación de las anteriores suposiciones sobre la eficacia;
- b) si, en el caso de los medicamentos que se utilizan en combinación con otros medicamentos, es necesario disponer de más datos relativos a la eficacia para despejar incertidumbres que no habían sido abordadas cuando se autorizó el medicamento;
- c) si existen incertidumbres con respecto a la eficacia de un medicamento para determinadas subpoblaciones que no pudieron resolverse antes de la autorización de comercialización y que requieren nuevas pruebas clínicas;

⁽¹⁾ Asunto C-221/10P *Artegodan/Comisión*, pendiente de publicación, apartados 100-103.

- d) en caso de una posible falta de eficacia a largo plazo que plantee interrogantes en cuanto al mantenimiento de un equilibrio positivo entre riesgos y beneficios del medicamento;
 - e) si los beneficios de un medicamento demostrados en los ensayos clínicos se ven afectados de forma significativa por el uso del medicamento en las condiciones de la vida real, o, en el caso de las vacunas, no ha sido posible efectuar estudios sobre la eficacia de la protección;
 - f) si se produce un cambio en la comprensión de las normas sobre cuidados para una enfermedad o en la farmacología de un medicamento que exige pruebas adicionales sobre su eficacia;
 - g) si aparecen nuevos factores científicos concretos y objetivos que pueden constituir una base para determinar que deberían revisarse de forma significativa las evaluaciones de eficacia anteriores.
3. Las situaciones contempladas en los apartados 1 y 2 se entenderán sin perjuicio de la imposición de la obligación al titular de una autorización de comercialización de realizar un estudio de eficacia posautorización en el contexto de una de las situaciones siguientes:
- a) una autorización de comercialización condicional concedida de conformidad con el artículo 14, apartado 7, del Reglamento (CE) n° 726/2004;
 - b) una autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales y sujeta a determinadas condiciones, de conformidad con el artículo 14, apartado 8, del Reglamento (CE) n° 726/2004 o el artículo 22 de la Directiva 2001/83/CE;
 - c) una autorización de comercialización concedida para un medicamento de terapia avanzada de conformidad con el artículo 14 del Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾;
 - d) el uso pediátrico de un medicamento de conformidad con el artículo 34, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾;
 - e) un procedimiento de recurso iniciado de conformidad con los artículos 31 o 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 3 de febrero de 2014.

Por la Comisión

El Presidente

José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

⁽²⁾ Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).