

## II

(Atos não legislativos)

## REGULAMENTOS

## REGULAMENTO DELEGADO (UE) N.º 357/2014 DA COMISSÃO

de 3 de fevereiro de 2014

**que completa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às situações em que podem ser exigidos estudos de eficácia após autorização**

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano <sup>(1)</sup>, nomeadamente o artigo 22.º-B,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos <sup>(2)</sup>, nomeadamente o artigo 10.º-B,

Considerando o seguinte:

- (1) As decisões de autorização de medicamentos devem ser tomadas com base nos critérios objetivos que são a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento, assegurando que só os medicamentos de alta qualidade são introduzidos no mercado e administrados aos pacientes. Consequentemente, os novos medicamentos têm de ser submetidos a estudos aprofundados, incluindo a ensaios de eficácia clínica, antes de ser autorizados.
- (2) De acordo com o artigo 21.º-A, alínea f), da Diretiva 2001/83/CE e o artigo 9.º, n.º 4, alínea c-C), do Regulamento (CE) n.º 726/2004 pode ser necessário em situações específicas completar os dados disponíveis no momento da autorização com informações adicionais sobre a eficácia de um medicamento, caso surjam dúvidas que não puderam ser esclarecidas antes da concessão da autorização de introdução no mercado. Além disso, nos termos do artigo 22.º-A, n.º 1, alínea b), da Diretiva 2001/83/CE e do artigo 10.º-A, n.º 1, alínea b), do Regulamento (CE) n.º 726/2004, as informações após autorização podem indicar a necessidade de rever de modo significativo as avaliações anteriores da eficácia e exigir dados de eficácia confirmatórios adicionais, mantendo a autorização de introdução no mercado. Em ambas as situações, as autoridades nacionais competentes, a Agência Europeia dos Medicamentos e a Comissão (em seguida designadas «autoridades competentes») podem obrigar o titular da autorização de introdução no mercado a realizar um estudo de eficácia após autorização.
- (3) A obrigação de realizar um estudo de eficácia após autorização destina-se a resolver certas preocupações científicas bem fundamentadas que podem ter impacto direto na manutenção da autorização de introdução no mercado. Não deve servir como justificação para a concessão prematura de uma autorização de introdução no

<sup>(1)</sup> JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

<sup>(2)</sup> JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

mercado. Nos termos do artigo 22.º-A, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE e do artigo 10.º-A, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a obrigação de realizar esse estudo deve ser justificada caso a caso, tendo em conta as propriedades do medicamento e os dados disponíveis. O estudo deve fornecer às autoridades competentes e ao titular da autorização de introdução no mercado as informações necessárias quer para complementar as provas iniciais, quer para verificar se a autorização de introdução no mercado deve ser mantida tal como foi concedida ou ser alterada, suspensa ou revogada com base nos novos dados resultantes do estudo.

- (4) O artigo 22.º-B da Diretiva 2001/83/CE e o artigo 10.º-B do Regulamento (CE) n.º 726/2004 conferem competências à Comissão para especificar as situações em que os estudos de eficácia após autorização podem ser exigidos. A bem da transparência e da segurança jurídica e tendo em conta a evolução dos conhecimentos científicos, é conveniente elaborar uma lista de situações específicas e as circunstâncias que podem ser tomadas em consideração.
- (5) Em várias áreas terapêuticas, têm sido utilizados parâmetros alternativos, tais como os biomarcadores ou a redução de tumores em oncologia, como instrumentos para definir a eficácia dos medicamentos em estudos clínicos exploratórios ou confirmatórios. Para fundamentar a avaliação baseada nesses parâmetros, pode ser importante obter mais dados de eficácia na fase após autorização para verificar o impacto da intervenção nos resultados clínicos ou na progressão da doença. Pode ser também necessário verificar se os dados globais de sobrevivência na fase após autorização confirmam ou não o resultado do parâmetro alternativo.
- (6) Alguns medicamentos podem ser utilizados regularmente em combinação com outros medicamentos. Embora o requerente da autorização de introdução no mercado deva ter em conta os efeitos de tais combinações nos estudos clínicos, muitas vezes não se exige nem é adequado estudar exaustivamente na pré-autorização todas as combinações possíveis abrangidas pela autorização de introdução no mercado em termos gerais. Em vez disso, a avaliação científica pode basear-se parcialmente numa extrapolação dos dados existentes. Em certos casos poderá ser pertinente obter mais provas clínicas após autorização para algumas combinações específicas, se esses estudos puderem clarificar uma incerteza que não tenha sido já resolvida. Isto é especialmente aplicável se essas combinações forem utilizadas ou se se prevê que sejam utilizadas na prática médica quotidiana.
- (7) Nos estudos clínicos fundamentais realizados antes da concessão da autorização de introdução no mercado, pode ser difícil recolher uma representação sólida de todas as diferentes subpopulações a quem o medicamento é administrado. Isto não exclui necessariamente uma relação benefício-risco positiva em termos gerais aquando da concessão da autorização. Contudo, para algumas subpopulações específicas relativamente às quais surgiram incertezas em termos de benefícios, pode ser necessário substanciar as provas de eficácia com estudos clínicos especificamente direcionados realizados na fase após autorização.
- (8) Em circunstâncias normais, não existe um requisito obrigatório a longo prazo de acompanhamento da eficácia dos medicamentos no âmbito da vigilância após autorização, mesmo no caso dos medicamentos autorizados para doenças crónicas. Em muitos casos, os efeitos de um medicamento atenuam-se ao longo do tempo, o que requer uma redefinição do tratamento. No entanto, isto não compromete necessariamente a relação benefício-risco do medicamento e a avaliação do efeito benéfico exercido até àquele momento. Em casos excecionais, devem ser exigidos estudos após autorização sempre que uma potencial falta de eficácia a longo prazo possa suscitar preocupações no que se refere à manutenção de uma relação benefício-risco positiva da intervenção. Tal pode ser o caso de terapias inovadoras em que se espera que as intervenções alterem a evolução da doença.
- (9) Em situações excecionais, poderiam ser exigidos estudos com base na prática médica quotidiana quando haja provas claras de que os benefícios de um medicamento demonstrado em ensaios clínicos aleatorizados controlados são significativamente afetados pelas condições reais de utilização ou quando o problema científico específico é mais bem estudado tendo acesso a dados recolhidos na prática médica quotidiana. Além disso, os estudos da eficácia protetora das vacinas nem sempre são exequíveis. Em alternativa, as estimativas da eficácia com base em estudos prospetivos realizados durante as campanhas de vacinação após autorização podem ser utilizadas para obter um conhecimento suplementar sobre a capacidade da vacina de conferir proteção a curto ou a longo prazo.

- (10) Durante o ciclo de vida de um medicamento autorizado, pode ocorrer uma alteração significativa no padrão de cuidados para o diagnóstico, o tratamento ou a prevenção de uma doença, resultando na necessidade de reabrir o debate sobre a relação benefício-risco estabelecida do medicamento. O Tribunal de Justiça Europeu deliberou que uma alteração do consenso no seio da comunidade médica relativamente aos critérios adequados de avaliação da eficácia terapêutica de um medicamento pode constituir um elemento concreto e objetivo capaz de servir de base para o estabelecimento de uma avaliação negativa da relação benefício-risco desse produto <sup>(1)</sup>. Por conseguinte, poderá ser necessário fornecer novos elementos de prova sobre a eficácia do medicamento para manter uma avaliação positiva da relação benefício-risco. Do mesmo modo, se uma melhor compreensão da doença ou da farmacologia de um medicamento tiver posto em causa os critérios utilizados para determinar a eficácia do medicamento na altura da concessão da autorização de introdução no mercado, é possível considerar a realização de estudos adicionais.
- (11) Para obter dados significativos, é necessário assegurar que a conceção de um estudo de eficácia após autorização se adequa a responder à questão científica que pretende resolver.
- (12) As autoridades competentes podem impor obrigações a fim de assegurar ou confirmar a eficácia de um medicamento para uso humano, no contexto de uma autorização condicional de introdução no mercado e/ou uma autorização de introdução no mercado que foi concedida em circunstâncias excecionais, ou na sequência de um procedimento de recurso iniciado nos termos dos artigos 31.º e 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE ou do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004. Além disso, os titulares de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de terapia avançada ou de um medicamento para uso pediátrico podem ter de cumprir determinadas medidas destinadas a garantir o acompanhamento da eficácia. Consequentemente, é necessário realizar um estudo de eficácia após autorização. A necessidade desse estudo deve ser avaliada no contexto destes procedimentos e independentemente das situações e circunstâncias específicas previstas no presente regulamento,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

#### Artigo 1.º

1. As autoridades nacionais competentes, a Agência Europeia de Medicamentos ou a Comissão podem exigir um estudo de eficácia após autorização a realizar pelo titular de uma autorização de introdução no mercado, em conformidade com os artigos 21.º-A, alínea f), e 22.º-A, n.º 1, alínea b), da Diretiva 2001/83/CE e os artigos 9.º, n.º 4, alínea c-C), e 10.º-A, n.º 1, alínea b), do Regulamento (CE) n.º 726/2004:
- a) quando surjam dúvidas relacionadas com aspetos da eficácia do medicamento que só possam ser esclarecidas depois de o medicamento ser introduzido no mercado;
  - b) quando o conhecimento da doença, a metodologia clínica ou a utilização do medicamento em condições reais indiquem que as avaliações anteriores da eficácia possam ter de ser revistas de modo significativo.
2. As autoridades nacionais competentes, a Agência Europeia dos Medicamentos ou a Comissão só devem aplicar o disposto no n.º 1 se se verificar a ocorrência de um ou mais dos seguintes casos:
- a) uma avaliação inicial da eficácia que se baseia em parâmetros alternativos e requer a verificação do impacto da intervenção nos resultados clínicos ou na progressão da doença, ou a confirmação dos pressupostos anteriores quanto à eficácia;
  - b) no caso dos medicamentos que são utilizados em combinação com outros medicamentos, ser necessário obter mais dados de eficácia para clarificar as incertezas que não tinham sido abordadas na altura em que o medicamento foi autorizado;
  - c) incertezas no que se refere à eficácia de um medicamento em determinadas subpopulações, que não puderam ser resolvidas antes da concessão da autorização de introdução no mercado e que exigem mais dados clínicos;

<sup>(1)</sup> Processo C-221/10P *Artegodan/Comissão*, ainda não publicado, n.ºs 100-103.

- d) a eventual falta de eficácia a longo prazo que suscita preocupações no que diz respeito à manutenção de uma relação positiva benefício-risco do medicamento;
- e) os benefícios de um medicamento demonstrados em ensaios clínicos são significativamente afetados pela utilização do medicamento em condições reais, ou, no caso das vacinas, não foi exequível realizar estudos sobre a respetiva eficácia protetora;
- f) uma mudança na compreensão do padrão de cuidados relativamente a uma doença ou à farmacologia de um medicamento, que exige provas adicionais sobre a sua eficácia;
- g) novos fatores científicos concretos e objetivos que podem constituir uma base para se concluir que anteriores avaliações da eficácia possam ter de ser revistas de modo significativo.

3. As situações previstas nos n.ºs 1 e 2 são aplicáveis sem prejuízo da imposição da obrigação de o titular de uma autorização de introdução no mercado realizar um estudo de eficácia após autorização no contexto de uma das seguintes situações:

- a) uma autorização condicional de introdução no mercado concedida em conformidade com o artigo 14.º, n.º 7, do Regulamento (CE) n.º 726/2004;
- b) uma autorização de introdução no mercado concedida em circunstâncias excecionais e sob certas condições, em conformidade com o artigo 14.º, n.º 8, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ou o artigo 22.º da Diretiva 2001/83/CE;
- c) uma autorização de introdução no mercado concedida a um medicamento de terapia avançada, em conformidade com o artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(1)</sup>;
- d) o uso pediátrico de um medicamento, em conformidade com o artigo 34.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(2)</sup>;
- e) um procedimento de recurso iniciado em conformidade com os artigos 31.º ou 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE ou o artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

#### Artigo 2.º

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 3 de fevereiro de 2014.

*Pela Comissão*

*O Presidente*

José Manuel BARROSO

---

<sup>(1)</sup> Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

<sup>(2)</sup> Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).