

DIRECTIVA 1999/83/CE DE LA COMISIÓN**de 8 de septiembre de 1999****por la que se modifica el anexo a la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE ⁽²⁾, y, en particular el apartado 1 del artículo 2 bis,

- (1) Considerando que es posible sustituir los resultados de las pruebas tóxico-farmacológicas y de los ensayos clínicos por referencias detalladas a la bibliografía científica publicada si se puede demostrar que algún componente de un medicamento tiene un uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia y un nivel de seguridad aceptable de conformidad con el segundo párrafo de la letra a) y la letra b) del punto 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas ⁽³⁾;
- (2) Considerando que el párrafo segundo del artículo 1 de la Directiva 75/318/CEE dispone que con arreglo al párrafo segundo de la letra a) y la letra b) del punto 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, las disposiciones de la Directiva 75/318/CEE se aplicarán «por analogía»;
- (3) Considerando que, a la vista de la velocidad creciente de la innovación y de la publicación de las innovaciones y de los estrictos requisitos previstos por la legislación farmacéutica de la Comunidad para los nuevos medicamentos, es necesario definir más detalladamente las condiciones aplicables a la documentación bibliográfica y determinar con mayor exactitud el significado de «por analogía» del párrafo segundo del artículo 1 de la Directiva 75/318/CEE;
- (4) Considerando que es necesario garantizar que la posibilidad de presentar «documentación bibliográfica» no desanime a las compañías innovadoras a publicar los resultados de sus investigaciones tan rápidamente como sea posible;
- (5) Considerando que es, pues, necesario establecer un conocimiento general más detallado de las condiciones para presentar la «documentación bibliográfica» y en

particular del significado de «ya conocido y explotado», tal y como dispone el párrafo segundo de la letra a) y la letra b) del punto 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE;

- (6) Considerando que es especialmente necesario dejar claro que la «documentación bibliográfica» procedente de otras fuentes de comprobación (estudios de postcomercialización, estudios epidemiológicos, estudios llevados a cabo con productos similares, etc.) y no únicamente pruebas y ensayos pueda servir de prueba válida de seguridad y eficacia de un producto si el solicitante explica y justifica el uso de estas fuentes de información satisfactoriamente;
- (7) Considerando que las normas establecidas en la presente Directiva concuerdan en gran medida con la práctica administrativa actual en la mayoría de los Estados miembros;
- (8) Considerando que la presente modificación puede contribuir a la solución práctica de los problemas con los que se enfrentan los Estados miembros relativos a los permisos de los medicamentos antiguos;
- (9) Considerando que las medidas previstas en la presente Directiva son conformes al dictamen del Comité permanente de los medicamentos para uso humano,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

El anexo de la Directiva 75/318/CEE quedará modificada como figura en el anexo.

Artículo 2

- Los Estados miembros adoptarán las leyes, reglamentos y disposiciones necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva antes del 1 de marzo del año 2000.
- Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.
- Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

⁽¹⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 1.

⁽²⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 22.

⁽³⁾ DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65.

Artículo 3

La presente Directiva entrará en vigor el tercer día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 8 de septiembre de 1999.

Por la Comisión
Karel VAN MIERT
Miembro de la Comisión

ANEXO

1) Se insertará una nueva sección I en la parte 3 del anexo a la Directiva 75/318/CEE:

«I. **Especialidades suficientemente experimentadas y explotadas**

Con el fin de demostrar, tal y como dispone el inciso ii) de la letra a) del punto 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, que los componentes de un medicamento han sido suficientemente experimentados y explotados, con un nivel adecuado de seguridad, se deben aplicar las siguientes normas:

- a) Los factores que se deben tener en cuenta para determinar si los componentes de los medicamentos han sido "suficientemente experimentados y explotados" son el tiempo durante el cual se ha utilizado una sustancia, los aspectos cuantitativos y el grado de interés científico del uso de dicha sustancia (reflejado en la literatura científica publicada) y la coherencia de las evaluaciones científicas. Por tanto, pueden ser necesarios períodos diferentes para establecer que diferentes sustancias han sido "suficientemente experimentadas y explotadas". En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento ha sido suficientemente experimentado y explotado no debe ser menor de diez años a partir de la primera vez en que hay constancia que esa sustancia se ha utilizado sistemáticamente como medicamento en la UE.
- b) La documentación presentada por el solicitante debe abarcar todos los aspectos de la evaluación de seguridad y debe incluir, o hacer referencia a, la recopilación de la bibliografía pertinente, teniendo en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la bibliografía científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberá presentarse toda la documentación existente, tanto a favor como en contra.
- c) Se debe prestar atención particular a que no falte ninguna información y se debe justificar por qué la demostración de un nivel aceptable de seguridad puede apoyarse a pesar de que falten algunos estudios.
- d) El informe de los expertos debe explicar la pertinencia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquél que se quiere comercializar. Se debe determinar si el producto examinado se puede considerar similar al producto al que se concederá el permiso de comercialización a pesar de las diferencias existentes.
- e) La experiencia postcomercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es de particular importancia y los solicitantes deben poner un acento especial en este aspecto.».

2) Se insertará una nueva sección I en la parte 4 del anexo a la Directiva 75/318/CEE:

«I. **Especialidades suficientemente experimentadas y explotadas**

Con el fin de demostrar, tal y como dispone el inciso ii) de la letra a) del número 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, que los componentes de un medicamento están suficientemente experimentados y explotados, con un nivel adecuado de seguridad, se deben aplicar las siguientes normas:

- a) Los factores que se deben tener en cuenta para determinar si los componentes de los medicamentos han sido "suficientemente experimentados y explotados" son el tiempo durante el cual se ha utilizado una sustancia, los aspectos cuantitativos y el grado de interés científico del uso de dicha sustancia (reflejado en la literatura científica publicada) y la coherencia de las evaluaciones científicas. Por tanto, pueden ser necesarios períodos diferentes para establecer que diferentes sustancias han sido "suficientemente experimentadas y explotadas". En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento ha sido suficientemente experimentado y explotado no debe ser menor de diez años a partir de la primera vez en que hay constancia que esa sustancia se ha utilizado sistemáticamente como medicamento en la UE.
 - b) La documentación presentada por el solicitante debe abarcar todos los aspectos de la evaluación de seguridad y debe incluir, o hacer referencia a, la recopilación de la bibliografía pertinente, teniendo en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la bibliografía científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberá presentarse toda la documentación existente, tanto a favor como en contra.
 - c) Se debe prestar atención particular a que no falte ninguna información y se debe justificar por qué la demostración de un nivel aceptable de seguridad puede apoyarse a pesar de que falten algunos estudios.
 - d) El informe de los expertos debe explicar la pertinencia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquél que se quiere comercializar. Se debe determinar si el producto examinado se puede considerar similar al producto al que se concederá el permiso de comercialización a pesar de las diferencias existentes.
 - e) La experiencia postcomercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es de particular importancia y los solicitantes deben poner un acento especial en este aspecto.».
-