II

(Nelegislativní akty)

NAŘÍZENÍ

NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) č. 357/2014

ze dne 3. února 2014,

kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, pokud jde situace, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků ([1]), a zejména na článek 22b uvedené směrnice,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky ([2]), a zejména na článek 10b uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků by se měla zakládat na objektivních kritériích jakosti, bezpečnosti a účinnosti dotčeného léčivého přípravku, která zajistí, aby byly na trh uváděny a pacientům podávány pouze vysoce kvalitní léčivé přípravky. V důsledku toho musí být nové léčivé přípravky před registrací podrobeny rozsáhlým studiím, včetně klinických zkoušek účinnosti.

(2) Podle čl. 21a písm. f) směrnice 2001/83/ES a čl. 9 odst. 4 písm. cc) nařízení (ES) č. 726/2004 může být nezbytné ve zvláštních situacích doplnit údaje dostupné v době registrace dodatečnými informacemi o účinnosti léčivého přípravku s cílem vyřešit pochybnosti, které nemohly být odstraněny před udělením registrace. Navíc podle čl. 22a odst. 1 písm. b) směrnice 2001/83/ES a čl. 10a odst. 1 písm. b) nařízení (ES) č. 726/2004 mohou poregistrační informace vyžadovat podstatnou revizi předchozích hodnocení účinnosti a další potvrzující údaje o účinnosti, zatímco registrace zůstává zachována. V obou případech mohou příslušné vnitrostátní orgány, Evropská agentura pro léčivé přípravky a Komise (dále jen „příslušné orgány“) uložit držiteli rozhodnutí o registraci povinnost provést poregistrační studii účinnosti.

(3) Povinnost provést poregistrační studii účinnosti by měla sloužit k řešení určitých vědecky podložených obav, které by mohly mít přímý vliv na zachování registrace. Neměla by se využívat jako záminka k předčasnému udělení registrace. Podle čl. 22a odst. 1 směrnice 2001/83/ES a čl. 10a odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004 by

([1]) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.
([2]) Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

povinnost provést tuto studii měla být v každém jednotlivém případě odůvodněna s přihlédnutím k vlastnostem léčivého přípravku a k dostupným údajům. Studie by měla poskytnout příslušným orgánům a držiteli rozhodnutí o registraci informace nezbytné k tomu, aby bylo možné buď doplnit původní důkazy, nebo ověřit, zda by registrace měla být zachována v takové podobě, v jaké byla udělena, nebo zda by měla být změněna, pozastavena nebo zrušena na základě nových údajů vyplývajících ze studie.

(4) Ustanovení článku 22b směrnice 2001/83/ES a článku 10b nařízení (ES) č. 726/2004 zmocňuje Komisi k určení situací, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti. V zájmu transparentnosti a právní jistoty a s přihlédnutím k novým vědeckým poznatkům je vhodné vytvořit seznam zvláštních situací a okolností, které mohou přicházet v úvahu.

(5) V různých terapeutických oblastech byly použity zástupné parametry, jako jsou biomarkery nebo smršťování nádoru v onkologii, jakožto nástroj pro určení účinnosti léčivých přípravků v průzkumných nebo potvrzujících klinických studiích. Na podporu posouzení založeného na uvedených parametrech může být důležité generovat další údaje o účinnosti v poregistrační fázi, aby se ověřil dopad intervence na klinický výsledek nebo na průběh onemocnění. Může být rovněž nezbytné ověřit, zda údaje o míře přežití v poregistrační fázi jsou celkově v rozporu s výsledkem zástupného parametru, nebo zda jej potvrzují.

(6) Některé léčivé přípravky mohou být pravidelně používány v kombinaci s jinými léčivými přípravky. Očekává se sice, že žadatel o registraci pojedná o účincích takových kombinací v klinických studiích, ale často není povinné ani vhodné zkoumat před registrací vyčerpávajícím způsobem veškeré možné kombinace, na něž se registrace obecně vztahuje. Místo toho může být vědecké hodnocení založeno zčásti na extrapolaci již existujících údajů. V určitých případech může být důležité získat po registraci další klinické důkazy pro některé specifické kombinace, pokud by takové studie mohly objasnit nejistoty, které ještě nebyly rozptýleny. To platí zejména v případech, kdy se takové kombinace používají, nebo se předpokládá, že budou používány v každodenní lékařské praxi.

(7) U pilotních klinických studií provedených před udělením registrace může být obtížné pokrýt dostatečně reprezentativním způsobem všechny různé dílčí populace, kterým je léčivý přípravek podáván. Tím se nutně nevylučuje celkově pozitivní poměr prospěchu a rizika v době registrace. Avšak u některých konkrétních dílčích populací, u nichž vznikla nejistota ohledně prospěchu, může být nutné důkazy o účinnosti více podložit, a sice specificky zaměřenými klinickými studiemi v poregistrační fázi.

(8) Za běžných okolností neexistuje žádný závazný požadavek na dlouhodobé sledování účinnosti léčivých přípravků jako součást poregistračního dozoru, a to ani u léčivých přípravků registrovaných pro chronická onemocnění. V mnoha případech ztrácí léčivý přípravek v průběhu času svou účinnost, což vyžaduje novou definici léčby. To však nemusí nutně ohrozit poměr prospěchu a rizika léčivého přípravku a hodnocení příznivého účinku, který se projevoval až do uvedeného okamžiku. Ve výjimečných případech by se měly poregistrační studie vyžadovat tehdy, kdy by potenciální ztráta účinnosti v dlouhodobém horizontu mohla zpochybnit zachování poměru prospěchu a rizika intervence. To by se mohlo týkat inovativních způsobů léčby, u nichž se předpokládá, že intervence změní průběh onemocnění.

(9) Ve výjimečných situacích by studie mohly být vyžadovány v každodenní lékařské praxi, pokud existují jasné důkazy, že prospěch léčivého přípravku prokázaný v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích je výrazně ovlivněn reálnými podmínkami použití, nebo v případě, že konkrétní vědecky podloženou obavu lze nejlépe prozkoumat prostřednictvím přístupu k údajům shromažďovaným v každodenní lékařské praxi. Kromě toho nelze vždy provést ochranné studie účinnosti očkovacích látek. Případně by bylo možné použít odhady účinnosti z výhledových studií provedených během očkovacích kampaní po registraci, aby byly získány další poznatky o schopnosti očkovací látky propůjčovat ochranu v krátkodobém nebo dlouhodobém horizontu.

(10) Během životního cyklu registrovaného léčivého přípravku může nastat významná změna v úrovni péče s ohledem na diagnózu, léčbu nebo prevenci nemoci, což vede k nutnosti znovu zahájit diskusi o stanoveném poměru prospěchu a rizika daného léčivého přípravku. Evropský soudní dvůr rozhodl, že změna konsensu mezi lékaři ohledně vhodných kritérií posouzení léčebné účinnosti léčivého přípravku může představovat konkrétní a objektivní faktory, které mohou sloužit jako základ pro negativní hodnocení prospěchu a rizika daného přípravku ([1]). Proto může vyvstat potřeba poskytnout nové důkazy o účinnosti léčivého přípravku, aby zůstalo zachováno příznivé hodnocení prospěchu a rizika. Obdobně platí, že pokud lepší poznatky o onemocnění nebo o farmakologii léčivého přípravku zpochybní kritéria, která byla použita ke stanovení účinnosti léčivého přípravku v době udělení registrace, mohou být zváženy dodatečné studie.

(11) Aby bylo možné získat spolehlivé údaje, musí být poregistrační studie účinnosti koncipována tak, aby mohla zodpovědět vědecké otázky, které má studie objasnit.

(12) Příslušné orgány mohou uložit povinnost zajistit nebo potvrdit účinnost humánního léčivého přípravku v souvislosti s podmínečnou registrací a/nebo registrací, která byla udělena s výhradou výjimečných okolností, nebo v důsledku postupu zahájeného podle článků 31 a 107i směrnice 2001/83/ES nebo podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Kromě toho mohou být držitelé rozhodnutí o registraci pro léčivý přípravek pro moderní terapii nebo pro léčivý přípravek pro pediatrické použití nuceni zajistit soulad s některými opatřeními k zajištění sledování účinnosti. V důsledku toho je nezbytné provést poregistrační studii účinnosti. Potřebnost takové studie by se měla posuzovat v souvislosti s uvedenými postupy a nezávisle na zvláštních situacích a okolnostech uvedených v tomto nařízení,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

1. Příslušné vnitrostátní orgány, Evropská agentura pro léčivé přípravky nebo Komise mohou vyžadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl poregistrační studii účinnosti v souladu s čl. 21a písm. f) a čl. 22a odst. 1 písm. b) směrnice 2001/83/ES a čl. 9 odst. 4 písm. cc) a čl. 10a odst. 1 písm. b) nařízení (ES) č. 726/2004:

a) pokud byly zjištěny pochybnosti týkající se některých aspektů účinnosti léčivého přípravku a lze je odstranit pouze po uvedení tohoto léčivého přípravku na trh;

b) pokud poznatky o určité chorobě, klinické metodologii nebo použití léčivého přípravku v reálných podmínkách naznačují, že může být třeba podstatně revidovat předchozí hodnocení účinnosti.

2. Příslušné vnitrostátní orgány, Evropská agentura pro léčivé přípravky nebo Komise použijí ustanovení odstavce 1 pouze tehdy, pokud nastane jeden nebo několik z těchto případů:

a) počáteční posouzení účinnosti, které je založeno na zástupných parametrech, vyžaduje ověření dopadu intervence na klinický výsledek nebo průběh nemoci nebo potvrzení předchozích předpokladů o účinnosti;

b) v případě léčivých přípravků, které se používají v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je zapotřebí dalších údajů o účinnosti, aby se vyjasnily nejistoty, které nebyly vyřešeny v době, kdy byl léčivý přípravek registrován;

c) existují nejistoty ohledně účinnosti léčivého přípravku u určitých dílčích populací, které nemohly být odstraněny před registrací a vyžadují další klinické důkazy;

([1]) Věc C-221/10P *Artegodan* v. *Komise*, dosud nezveřejněna, body 100–103.

d) potenciální ztráta účinnosti v dlouhodobém horizontu vzbuzuje obavy, pokud jde o zachování pozitivního poměru prospěchu a rizika léčivého přípravku;

e) prospěch léčivého přípravku prokázaný v klinických studiích je značně ovlivněn používáním léčivého přípravku v reálných podmínkách nebo, v případě očkovacích látek, nebylo možné provést ochranné studie účinnosti;

f) změnily se poznatky o úrovni péče v případě onemocnění nebo farmakologie léčivého přípravku, která vyžaduje dodatečné důkazy o jeho účinnosti;

g) objevily se nové konkrétní a objektivní vědecké faktory, které mohou představovat základ pro zjištění, že předchozí hodnocení účinnosti může být třeba podstatně revidovat.

3. Situacemi uvedenými v odstavcích 1 a 2 není dotčeno uložení povinnosti držiteli rozhodnutí o registraci provést poregistrační studii účinnosti v souvislosti s jakoukoli z těchto situací:

a) podmínečná registrace udělená v souladu s čl. 14 odst. 7 nařízení (ES) č. 726/2004;

b) registrace udělená za výjimečných okolností a s výhradou splnění určitých podmínek v souladu s čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 nebo článkem 22 směrnice 2001/83/ES;

c) registrace udělená pro léčivý přípravek pro moderní terapii podle článku 14 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ([1]);

d) pediatrické použití léčivého přípravku podle čl. 34 odst. 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ([2]);

e) postup zahájený v souladu s články 31 nebo 107i směrnice 2001/83/ES nebo s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Článek 2

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 3. února 2014.

Za Komisi
José Manuel BARROSO
předseda

([1]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121).

([2]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).