II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) Nr. 357/2014

af 3. februar 2014

om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 for så vidt angår situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ([1]), særlig artikel 22b,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ([2]), særlig artikel 10b, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Afgørelser om godkendelse af lægemidler bør baseres på objektive kvalitets-, sikkerheds- og virkningskriterier for at sikre, at kun lægemidler af høj kvalitet markedsføres og gives til patienter. Derfor skal nye lægemidler underkastes omfattende undersøgelser, herunder kliniske virkningsundersøgelser, før de godkendes.

(2) I henhold til artikel 21a, litra f), i direktiv 2001/83/EF og artikel 9, stk. 4, litra cc), i forordning (EF) nr. 726/2004 kan det i specifikke situationer være nødvendigt at supplere de data, der var tilgængelige på tidspunktet for godkendelse, med yderligere informationer om et lægemiddels virkning, for at tage højde for bekymring, som ikke kunne afhjælpes forud for udstedelse af markedsføringstilladelsen. I henhold til artikel 22a, stk. 1, litra b), i direktiv 2001/83/EF og artikel 10a, stk. 1, litra b), i forordning (EF) nr. 726/2004 kan informationer efter tilladelse til markedsføring endvidere kræve væsentlige ændringer af tidligere virkningsundersøgelser og nødvendiggøre yderligere konfirmatoriske data om virkning, mens markedsføringstilladelsen bevares. I begge situationer kan de nationale kompetente myndigheder, Det Europæiske Lægemiddelagentur og Kommissionen (»de kompetente myndigheder«) pålægge indehaveren af en markedsføringstilladelse at gennemføre en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

(3) Forpligtelsen til at gennemføre en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring bør afhjælpe visse velbegrundede videnskabelige bekymringer, som kan få direkte betydning for bevarelse af markedsføringstilladelsen. Den bør ikke anvendes som begrundelse for forhastet udstedelse af en markedsføringstilladelse. I henhold til

([1]) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.
([2]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

artikel 22a, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF og artikel 10a, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal forpligtelsen til at gennemføre en sådan undersøgelse begrundes sag for sag under hensyntagen til et lægemiddels egenskaber og de tilgængelige data. Undersøgelsen bør give de kompetente myndigheder og indehaveren af en markedsføringstilladelse de informationer, som er nødvendige enten for at supplere den oprindelige dokumentation eller for at kontrollere, om markedsføringstilladelsen bør bevares som udstedt, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes på grundlag af nye data, som fremkommer ved undersøgelsen.

(4) Ved artikel 22b i direktiv 2001/83/EF og artikel 10b i forordning (EF) nr. 726/2004 tillægges Kommissionen beføjelse til at fastlægge de situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet. Af hensyn til gennemsigtigheden og retssikkerheden og i lyset af udviklingen i den videnskabelige viden bør der opstilles en liste over specifikke situationer og de omstændigheder, der kan tages i betragtning.

(5) På forskellige behandlingsområder er surrogateffektmål, f.eks. biomarkører eller indskrumpning af tumorer i onkologi, i forbindelse med eksplorative eller konfirmatoriske kliniske undersøgelser blevet anvendt som et redskab til at definere lægemidlers virkning. For at underbygge den vurdering, der er baseret på disse surrogateffektmål, kan det i fasen efter tilladelse til markedsføring være relevant at generere yderligere data om virkning for at kontrollere interventionens virkning på kliniske resultater eller sygdomsforløb. Det kan også være nødvendigt at kontrollere, om de samlede overlevelsesdata i fasen efter tilladelse til markedsføring ikke harmonerer med eller bekræfter surrogateffektmålets resultat.

(6) Nogle lægemidler anvendes eventuelt regelmæssigt i kombination med andre lægemidler. Selv om ansøgere om markedsføringstilladelser forventes at tage højde for virkningerne af sådanne kombinationer i kliniske undersøgelser, er det ofte hverken påkrævet eller hensigtsmæssigt at gennemføre en udtømmende undersøgelse af alle mulige kombinationer, som er omfattet af markedsføringstilladelsen generelt, før tilladelse til markedsføring. Den videnskabelige vurdering kan i stedet til dels baseres på ekstrapolering af eksisterende data. I nogle tilfælde kan det være relevant at indhente yderligere klinisk dokumentation efter tilladelse til markedsføring om visse specifikke kombinationer, hvis sådanne undersøgelser kan afklare en usikkerhed, som der ikke allerede er taget højde for. Det gælder navnlig, hvis sådanne kombinationer anvendes eller forventes anvendt i den daglige medicinske praksis.

(7) Det kan i forbindelse med de centrale kliniske undersøgelser, som gennemføres forud for udstedelse af markedsføringstilladelse, være vanskeligt at samle solide repræsentanter for alle de forskellige delpopulationer, som lægemidlet gives til. Det udelukker ikke nødvendigvis et samlet positivt forhold mellem fordele og risici på tidspunktet for tilladelsen. For visse specifikke delpopulationer, i forbindelse med hvilke der er givet udtryk for usikkerhed med hensyn til fordele, kan det dog blive nødvendigt med yderligere underbygning af dokumentationen for virkning med særligt målrettede kliniske undersøgelser i fasen efter tilladelse til markedsføring.

(8) Under normale omstændigheder er der ikke som led i overvågningen efter tilladelse til markedsføring et ufravigeligt krav om langsigtet opfølgning af lægemidlers virkning, selv ikke for lægemidler godkendt til kroniske sygdomme. I mange tilfælde forsvinder virkningerne af et lægemiddel med tiden, og en ny definition af terapien er påkrævet. Det ændrer dog ikke nødvendigvis forholdet mellem lægemidlets fordele og risici og vurderingen af den fordelagtige virkning indtil det givne tidspunkt. Under særlige omstændigheder bør undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, hvis en eventuel mangel på virkning på lang sigt kan give anledning til bekymring om opretholdelse af et positivt forhold mellem interventionens fordele og risici, være påkrævet. Det kunne være tilfældet i forbindelse med innovative terapier, hvor interventioner forventes at ændre sygdomsforløbet.

(9) Under særlige omstændigheder kan der, hvis det er klart dokumenteret, at de fordele ved et lægemiddel, som er påvist ved randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser, påvirkes væsentligt af de reelle brugsvilkår, eller hvis den specifikke videnskabelige bekymring bedst kan undersøges ved at få adgang til data indsamlet i den daglige medicinske praksis, anmodes om undersøgelser af den daglige medicinske praksis. Endvidere er det ikke altid muligt at gennemføre undersøgelser af vacciners beskyttelsesvirkning. Alternativt kan skøn af effektiviteten fra prospektive undersøgelser gennemført under vaccinationskampagner efter tilladelse til markedsføring anvendes til at indhente yderligere viden om vaccinens evne til at give beskyttelse på kort eller lang sigt.

(10) Der kan under et godkendt lægemiddels livscyklus opstå en væsentlig ændring i tilgangsnormen i forbindelse med diagnosticering, behandling eller forebyggelse af en sygdom, hvilket gør det nødvendigt at genåbne drøftelser om det fastsatte forhold mellem lægemidlets fordele og risici. EU-Domstolen har truffet afgørelse om, at ændret enstemmighed i medicinske kredse om hensigtsmæssige kriterier for vurdering af et lægemiddels terapeutiske virkning kan udgøre konkrete, objektive faktorer, der kan danne grundlag for en konklusion om en negativ vurdering af forholdet mellem fordele og risici i forbindelse med det pågældende lægemiddel ([1]). Det kan derfor være nødvendigt at forelægge ny dokumentation om lægemidlets virkning for at opretholde en positiv vurdering af forholdet mellem fordele og risici. Det kan på samme måde overvejes at gennemføre yderligere undersøgelser, hvis en bedre forståelse af sygdommen eller af et lægemiddels farmakologi har sat spørgsmål ved de kriterier, der blev lagt til grund for fastsættelsen af lægemidlets virkning på det tidspunkt, hvor markedsføringstilladelsen blev udstedt.

(11) For at tilvejebringe meningsfyldte data er det nødvendigt at sikre, at virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring er udformet således, at de kan besvare det videnskabelige spørgsmål, de er beregnet til at tackle.

(12) Kompetente myndigheder kan stille krav om at sikre eller bekræfte et humanmedicinsk lægemiddels virkning i forbindelse med en betinget markedsføringstilladelse og/eller en markedsføringstilladelse, som er udstedt under særlige omstændigheder, eller som følge af en indbringelsesprocedeure indledt i henhold til artikel 31 og artikel 107i i direktiv 2001/83/EF eller artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004. Endvidere skal indehavere af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til avanceret terapi eller et lægemiddel til pædiatrisk brug muligvis overholde visse foranstaltninger for at sikre opfølgning af lægemidlets virkning. Derfor er det nødvendigt at gennemføre en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring. Behovet for en sådan undersøgelse bør vurderes i forbindelse med de pågældende procedurer og uafhængigt af de specifikke situationer og omstændigheder, der er nærmere beskrevet i denne forordning —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

1. De nationale kompetente myndigheder, Det Europæiske Lægemiddelagentur eller Kommissionen kan kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse gennemfører en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, jf. artikel 21a, litra f), artikel 22a, stk. 1, litra b), i direktiv 2001/83/EF og artikel 9, stk. 4, litra cc), og artikel 10a, stk. 1, litra b), i forordning (EF) nr. 726/2004

a) hvis der er bekymring om visse aspekter af lægemidlets virkning, og denne kun kan afhjælpes, efter at lægemidlet er markedsført

b) hvis forståelsen af sygdommen, den kliniske metodologi eller lægemidlets reelle brugsvilkår viser, at tidligere virkningsvurderinger eventuelt skal ændres væsentligt.

2. De nationale kompetente myndigheder, Det Europæiske Lægemiddelagentur eller Kommissionen anvender kun stk. 1, hvis en eller flere af følgende situationer opstår:

a) en første virkningsundersøgelse baseret på surrogateffektmål kræver kontrol af interventionens virkning på kliniske resultater eller sygdomsforløb eller bekræftelse af tidligere forudsætninger om virkning

b) i forbindelse med lægemidler, som anvendes i kombination med andre lægemidler, behov for yderligere data om virkning for at afklare uvished, som der ikke blev taget højde for, da lægemidlet blev godkendt

c) uvished vedrørende et lægemiddels virkning i visse subpopulationer, som ikke kunne afhjælpes forud for markedsføringstilladelsen, og som kræver yderligere klinisk dokumentation

([1]) Sag C-221/10P Artegodan mod Kommissionen, endnu ikke offentliggjort, præmis 100-103.

d) eventuel mangel på virkning på lang sigt, som giver anledning til bekymring om opretholdelse af et positivt forhold mellem lægemidlets fordele og risici

e) fordele ved et lægemiddel påvist ved kliniske undersøgelser påvirkes væsentligt af lægemidlets reelle brugsvilkår, eller, i forbindelse med vacciner, undersøgelser af beskyttelsesvirkningen har ikke været mulige

f) en ændring i forståelsen af tilgangsnormen i forbindelse med en sygdom eller et lægemiddels farmakologi, som kræver yderligere dokumentation for virkningen

g) nye konkrete og objektive videnskabelige faktorer, som kan føre til den konklusion, at tidligere virkningsvurderinger eventuelt skal ændres væsentligt.

3. De situationer, der er omhandlet i stk. 1 og 2, berører ikke den forpligtelse, der pålægges indehaveren af en markedsføringstilladelse til at gennemføre en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring i følgende situationer:

a) en betinget markedsføringstilladelse udstedt i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004

b) en markedsføringstilladelse udstedt under særlige omstændigheder og på visse betingelser i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 eller artikel 22 i direktiv 2001/83/EF

c) en markedsføringstilladelse udstedt for et lægemiddel til avanceret terapi i henhold til artikel 14 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 ([1])

d) pædiatrisk brug af et lægemiddel i henhold til artikel 34, stk. 2, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 ([2])

e) en indbringelsesprocedeure indledt i henhold til artikel 31 eller artikel 107i i direktiv 2001/83/EF eller artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 3 februar 2014.

På Kommissionens vegne
José Manuel BARROSO
Formand

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121).

([2]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).