II

(Μη νομοθετικές πράξεις)

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

ΚΑΤ' ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 357/2014 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 3ης Φεβρουαρίου 2014

που συμπληρώνει την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά τις καταστάσεις στις οποίες απαιτούνται ενδεχομένως μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ([1]), και ιδίως το άρθρο 22β,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων ([2]), και ιδίως το άρθρο 10β,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Οι αποφάσεις χορήγησης άδειας για τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται με βάση τα αντικειμενικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου φαρμάκου, ώστε να διασφαλίζεται ότι διατίθενται στην αγορά και χορηγούνται στους ασθενείς μόνο υψηλής ποιότητας φάρμακα. Κατά συνέπεια, τα νέα φάρμακα πρέπει να υποβληθούν σε εκτεταμένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών δοκιμών αποτελεσματικότητας, πριν λάβουν άδεια κυκλοφορίας.

(2) Σύμφωνα με το άρθρο 21α στοιχείο στ) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 9 παράγραφος 4 στοιχείο γγ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαίο να συμπληρώνονται τα διαθέσιμα κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας στοιχεία με πρόσθετα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση των θεμάτων που δεν μπορούσαν να επιλυθούν πριν από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, σύμφωνα με το άρθρο 22α παράγραφος 1 στοιχείο β) της οδηγία 2001/83/ΕΚ και με το άρθρο 10α παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, οι μετεγκριτικές πληροφορίες μπορεί να απαιτούν σημαντική αναθεώρηση των προηγούμενων αξιολογήσεων αποτελεσματικότητας και να χρειάζονται επιπρόσθετα επιβεβαιωτικά στοιχεία αποτελεσματικότητας ενώ η άδεια κυκλοφορίας εξακολουθεί να ισχύει. Και στις δύο περιπτώσεις, οι εθνικές αρμόδιες αρχές, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων και η Επιτροπή (στο εξής «οι αρμόδιες αρχές») μπορούν να υποχρεώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να διενεργήσει μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας.

(3) Η υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μελετών θα αντιμετωπίσει ορισμένες πλήρως αιτιολογημένες επιστημονικές ανησυχίες, οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν άμεσες επιπτώσεις στη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως δικαιολογία για την πρόωρη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Σύμφωνα με το άρθρο 22α

([1]) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.
([2]) ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και με το άρθρο 10α παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η υποχρέωση πραγματοποίησης μια τέτοιας μελέτης θα πρέπει να δικαιολογείται κατά περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των ιδιοτήτων του φαρμάκου και των διαθέσιμων στοιχείων. Η μελέτη θα πρέπει να παρέχει στις αρμόδιες αρχές και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας τις απαραίτητες πληροφορίες, ώστε είτε να συμπληρώνει τα αρχικά αποδεικτικά στοιχεία είτε να ελέγχει εάν η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί όπως χορηγήθηκε, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί με βάση τα νέα στοιχεία που προκύπτουν από τη μελέτη.

(4) Το άρθρο 22β της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 10β του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εξουσιοδοτούν την Επιτροπή να καθορίζει σε ποιες περιπτώσεις απαιτούνται ενδεχομένως μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Για λόγους διαφάνειας και ασφάλειας του δικαίου και με βάση την εξέλιξη των επιστημονικών γνώσεων, είναι σκόπιμο να καταρτιστεί κατάλογος συγκεκριμένων περιπτώσεων και περιστάσεων που μπορεί να εξεταστούν.

(5) Σε διάφορους θεραπευτικούς τομείς έχουν χρησιμοποιηθεί παράμετροι υποκατάστασης όπως π.χ. οι βιοδείκτες ή η συρρίκνωση όγκου στην ογκολογία ως εργαλεία για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων σε ερευνητικές ή επιβεβαιωτικές κλινικές μελέτες. Για να τεκμηριωθεί η αξιολόγηση που διενεργήθηκε με βάση τις ανωτέρω παραμέτρους, είναι ενδεχομένως χρήσιμο να εξαχθούν περαιτέρω στοιχεία αποτελεσματικότητας κατά τη μετεγκριτική φάση, ώστε να εξακριβωθεί ο αντίκτυπος της παρέμβασης στην κλινική έκβαση ή την εξέλιξη μιας νόσου. Μπορεί, επίσης, να είναι απαραίτητο να εξακριβωθεί κατά πόσον τα συνολικά στοιχεία επιβίωσης στη μετεγκριτική φάση είναι ανομοιογενή ή επιβεβαιωτικά των αποτελεσμάτων της παραμέτρου υποκατάστασης.

(6) Ορισμένα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιούνται σε τακτική βάση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Ενώ ο αιτών άδεια κυκλοφορίας αναμένεται να εξετάσει τα αποτελέσματα τέτοιων συνδυασμών σε κλινικές μελέτες, συχνά ούτε απαιτείται ούτε είναι σκόπιμο να μελετηθούν διεξοδικά όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί που καλύπτονται από την άδεια κυκλοφορίας σε γενικές γραμμές πριν από την αδειοδότηση. Αντ' αυτού, η επιστημονική αξιολόγηση μπορεί να βασίζεται εν μέρει στην παρέκταση των υφιστάμενων στοιχείων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να είναι σκόπιμο να συγκεντρώνονται περισσότερα μετεγκριτικά κλινικά αποδεικτικά στοιχεία για ορισμένους συγκεκριμένους συνδυασμούς, εφόσον αυτές οι μελέτες θα μπορούσαν να διασαφηνίσουν την αβεβαιότητα που δεν έχει ακόμη αντιμετωπιστεί. Αυτό ισχύει ιδίως εάν οι εν λόγω συνδυασμοί χρησιμοποιούνται ή αναμένεται να χρησιμοποιηθούν στη συνήθη ιατρική πρακτική.

(7) Στις κρίσιμες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μπορεί να είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν ισχυρά αντιπροσωπευτικά στοιχεία για όλους τους διαφορετικούς υποπληθυσμούς στους οποίους χορηγείται το φάρμακο. Αυτό δεν αποκλείει απαραίτητα ένα συνολικά θετικό ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου κατά τη χορήγηση της άδειας. Ωστόσο, για ορισμένους ειδικούς υποπληθυσμούς για τους οποίους εκφράζονται αβεβαιότητες σε σχέση με τα οφέλη, μπορεί να είναι αναγκαία περαιτέρω τεκμηρίωση των αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα με ειδικά στοχοθετημένες κλινικές μελέτες στο μετεγκριτικό στάδιο.

(8) Υπό κανονικές συνθήκες δεν υπάρχει υποχρεωτική απαίτηση για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων ως μέρος της μετεγκριτικής επιτήρησης, ακόμα και για τα φάρμακα που εγκρίνονται για χρόνιες παθήσεις. Σε πολλές περιπτώσεις η δράση ενός φαρμάκου υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου, απαιτώντας επαναπροσδιορισμό της θεραπείας. Ωστόσο, αυτό δεν διακυβεύει κατ' ανάγκη το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου και την αξιολόγηση των θετικών αποτελεσμάτων που έχουν παρατηρηθεί έως τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, θα πρέπει να επιβάλλονται μετεγκριτικές μελέτες όταν μια πιθανή μακροπρόθεσμη έλλειψη αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να εγείρει ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη διατήρηση του θετικού ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου της παρέμβασης. Αυτό θα μπορούσε να ισχύει για καινοτόμες θεραπείες όπου οι παρεμβάσεις υποτίθεται ότι τροποποιούν την πορεία της ασθένειας.

(9) Σε εξαιρετικές περιστάσεις θα μπορούσαν να απαιτηθούν μελέτες στη συνήθη ιατρική πρακτική όταν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι τα οφέλη ενός φαρμάκου που καταδεικνύονται με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές επηρεάζονται σημαντικά από τις πραγματικές συνθήκες χρήσης, ή όταν μια συγκεκριμένη επιστημονική επιφύλαξη μελετάται καλύτερα έχοντας πρόσβαση στα στοιχεία που συγκεντρώνονται από τη συνήθη ιατρική πρακτική. Επιπλέον, δεν είναι πάντοτε εφικτές οι προστατευτικές μελέτες αποτελεσματικότητας των εμβολίων. Εναλλακτικά, οι εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας από διερευνητικές μελέτες που διεξήχθησαν κατά τις εκστρατείες εμβολιασμού μετά τη χορήγηση άδειας θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη συλλογή περισσότερων στοιχείων σχετικά με την ικανότητα του εμβολίου να παρέχει προστασία βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα.

(10) Κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής ενός εγκεκριμένου φαρμάκου μπορεί να εμφανιστεί μια σημαντική αλλαγή στο επίπεδο της περίθαλψης όσον αφορά τη διάγνωση, τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας νόσου, με αποτέλεσμα να υπάρξει ανάγκη να ανοίξουν εκ νέου οι συζητήσεις σχετικά με το καθορισμένο ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου. Το Ευρωπαϊκό Δικαστήριο έχει αποφανθεί ότι η αλλαγή συναίνεσης εντός της ιατρικής κοινότητας σχετικά με τα κατάλληλα κριτήρια αξιολόγησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου μπορεί να αποτελεί συγκεκριμένο και αντικειμενικό παράγοντα που μπορεί να λειτουργεί ως βάση για την εξεύρεση αρνητικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου του εν λόγω προϊόντος ([1]). Επομένως, μπορεί να είναι απαραίτητο να προσκομιστούν νέα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ώστε να τηρηθεί η θετική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου. Παρομοίως, εάν μια καλύτερη κατανόηση της νόσου ή της φαρμακολογίας ενός φαρμάκου θέσει υπό αμφισβήτηση τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου τη στιγμή της χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, μπορούν να λαμβάνονται υπόψη πρόσθετες μελέτες.

(11) Για να ληφθούν ουσιώδη στοιχεία είναι αναγκαίο να εξασφαλιστεί ότι ο σχεδιασμός μιας μετεγκριτικής μελέτης είναι σε θέση να δώσει απάντηση στο επιστημονικό ζήτημα που επιδιώκει να αντιμετωπίσει.

(12) Οι αρμόδιες αρχές δύνανται να επιβάλλουν υποχρεώσεις για την εξασφάλιση ή την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου στο πλαίσιο μιας άδειας κυκλοφορίας υπό αίρεση και/ή μιας άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί υπό εξαιρετικές περιστάσεις, ή ως αποτέλεσμα μιας διαδικασίας παραπομπής βάσει των άρθρων 31 και 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Επιπλέον, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας για ένα φάρμακο προηγμένων θεραπειών ή για ένα φάρμακο παιδιατρικής χρήσης μπορεί να χρειαστεί να συμμορφωθούν με ορισμένα μέτρα που εξασφαλίζουν την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας. Κατά συνέπεια, είναι αναγκαίο να διεξάγεται μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας. Η ανάγκη για την εν λόγω μελέτη θα πρέπει να αξιολογηθεί στο πλαίσιο των διαδικασιών αυτών και ανεξάρτητα από τις ειδικές καταστάσεις και συνθήκες που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

1. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ή η Επιτροπή μπορούν να ζητήσουν μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας την οποία θα πραγματοποιήσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 21α στοιχείο στ) και το άρθρο 22α παράγραφος 1 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, καθώς και με το άρθρο 9 παράγραφος 4 στοιχείο γγ) και με το άρθρο 10α παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004:

α) όταν εντοπιστούν ανησυχίες σχετικά με ορισμένες πτυχές της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και μπορούν να αρθούν μόνο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά·

β) όταν η κατανόηση της νόσου, η κλινική μεθοδολογία ή η χρήση του φαρμάκου σε πραγματικές συνθήκες υποδηλώνουν ότι οι προηγούμενες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας ενδεχομένως να χρειαστούν σημαντική αναθεώρηση.

2. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ή η Επιτροπή εφαρμόζουν την παράγραφο 1 μόνον αν προκύψει τουλάχιστον μία από τις παρακάτω περιπτώσεις:

α) μια αρχική εκτίμηση αποτελεσματικότητας βασιζόμενη σε παραμέτρους υποκατάστασης, η οποία απαιτεί την επαλήθευση του αντικτύπου της παρέμβασης στην κλινική έκβαση ή στην εξέλιξη της νόσου ή στην επιβεβαίωση προηγούμενων παραδοχών αποτελεσματικότητας·

β) στην περίπτωση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ανάγκη για περαιτέρω στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την αποσαφήνιση των αβεβαιοτήτων που δεν είχαν εξεταστεί όταν το φάρμακο έλαβε άδεια κυκλοφορίας·

γ) αβεβαιότητες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε ορισμένους υποπληθυσμούς, οι οποίες δεν μπορούσαν να αρθούν πριν από την άδεια κυκλοφορίας και απαιτούν περαιτέρω κλινικά στοιχεία·

([1]) Υπόθεση C-221/10 P, Artegodan κατά Επιτροπής, δεν έχει ακόμη δημοσιευθεί, σκέψεις 100-103.

δ) ενδεχόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας μακροπρόθεσμα, η οποία προκαλεί ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη διατήρηση θετικού ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου·

ε) τα οφέλη ενός φαρμάκου τα οποία έχουν καταδειχθεί σε κλινικές δοκιμές επηρεάζονται σημαντικά από τη χρήση του φαρμάκου σε πραγματικές συνθήκες, ή, στην περίπτωση των εμβολίων, δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθούν προστατευτικές μελέτες αποτελεσματικότητας·

στ) μια αλλαγή στην κατανόηση του επιπέδου περίθαλψης μιας νόσου ή στην κατανόηση της φαρμακολογίας ενός φαρμάκου που απαιτεί πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του·

ζ) νέοι συγκεκριμένοι και αντικειμενικοί επιστημονικοί παράγοντες που μπορεί να αποτελούν βάση για τη διαπίστωση ότι οι προηγούμενες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας ενδεχομένως να χρειάζονται σημαντική αναθεώρηση.

3. Οι περιπτώσεις που καθορίζονται στις παραγράφους 1 και 2 ισχύουν με την επιφύλαξη της επιβολής της υποχρέωσης για τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να διενεργήσει μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας στο πλαίσιο οποιασδήποτε από τις ακόλουθες περιστάσεις:

α) άδεια κυκλοφορίας υπό αίρεση που χορηγείται σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004·

β) άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί υπό εξαιρετικές περιστάσεις και υπό ορισμένες προϋποθέσεις σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ή το άρθρο 22 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·

γ) άδεια κυκλοφορίας που χορηγείται για ένα φάρμακο προηγμένων θεραπειών σύμφωνα με το άρθρο 14 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [1]·

δ) φάρμακο για παιδιατρική χρήση σύμφωνα με το άρθρο 34 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [2]·

ε) διαδικασία παραπομπής που έχει ξεκινήσει σύμφωνα με τα άρθρα 31 ή 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Άρθρο 2

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 3 Φεβρουαρίου 2014.

Για την Επιτροπή

Ο Πρόεδρος

José Manuel BARROSO

---

[1] Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121).

[2] Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1).