II

(Muud kui seadusandlikud aktid)

MÄÄRUSED

KOMISJONI DELEGEERITUD MÄÄRUS (EL) nr 357/2014,

3. veebruar 2014,

millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 726/2004 seoses olukordadega, mille korral võib nõuda müügiloa saamise järgseid tõhususuuringuid

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, ([1]) eriti selle artiklit 22b,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrust (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet, ([2]) eriti selle artiklit 10b,

ning arvestades järgmist:

(1) Ravimitele müügilubade andmise otsused tuleks teha asjaomase ravimi objektiivsete kvaliteedi-, ohutus- ja tõhususkriteeriumide alusel tagamaks, et turule lastakse ja patsientidele antakse ainult kvaliteetseid ravimeid. Seepärast peavad uued ravimid enne nende jaoks loa andmist läbima põhjalikud uuringud, sealhulgas kliinilise tõhususe uuringud.

(2) Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 21a punkti f ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 9 lõike 4 punkti cc kohaselt võib olla teatavatel juhtudel vaja täiendada andmeid, mis olid kättesaadavad loa andmise ajal, ravimi tõhusust käsitleva lisateabega, et lahendada probleemid, mida ei saanud lahendada enne müügiloa andmist. Peale selle võib direktiivi 2001/83/EÜ artikli 22a lõike 1 punkti b ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 10a lõike 1 punkti b kohaselt olla müügiloa saamise järgse teabe alusel vaja põhjalikult läbi vaadata varasemad tõhususe hindamised ja nõuda tõhususe kohta täiendavaid ja kinnitavaid andmeid, samal ajal kui müügiluba säilitatakse. Mõlemas olukorras võivad riiklik pädev asutus, Euroopa Ravimiamet ja komisjon (edaspidi „pädevad asutused") nõuda müügiloa omanikult müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute tegemist.

(3) Müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute tegemise kohustus peaks põhinema teatavatel nõuetekohaselt põhjendatud teaduslikel seisukohtadel, millel võib olla otsene mõju müügiloa säilitamisele. Seda ei tohiks kasutada põhjendusena müügiloa enneaegsele andmisele. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 22a lõike 1 ja määruse (EÜ)

([1]) EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.
([2]) ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

nr 726/2004 artikli 10a lõike 1 kohaselt tuleb kõnealuse uuringu tegemise kohustust põhjendada juhtumipõhiselt, võttes arvesse ravimi omadusi ja kättesaadavaid andmeid. Uuring peab pädevatele asutustele ja müügiloa omanikule andma vajaliku teabe kas esialgsete tõendite täiendamiseks või selleks, et kontrollida, kas müügiluba tuleks uuringust saadud uute andmete alusel sellisena säilitada või peatada selle kehtivus või tuleks seda muuta või see tagasi võtta.

(4) Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 22b ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 10b alusel on komisjonil õigus määrata kindlaks olukorrad, mille korral võib nõuda müügiloa saamise järgseid tõhususuuringuid. Läbipaistvuse ja õiguskindluse huvides ja võttes arvesse teaduslike teadmiste arengut, on asjakohane koostada loetelu konkreetsetest olukordadest ja asjaoludest, mida tuleks arvesse võtta.

(5) Mitmes ravivaldkonnas on kasutatud surrogaattulemusnäitajaid, nagu biomarkerid või kasvaja kahanemine onkoloogias, et määratleda ettevalmistavate või kinnitavate kliiniliste uuringutega ravimi tõhusus. Kõnealustel tulemusnäitajatel põhinevate hinnangute põhjendamiseks võib olla müügiloa saamise järgses etapis vaja tõhususe kohta täiendavaid andmeid, et kontrollida sekkumise mõju kliinilistele tulemustele või haiguse kulule. Peale selle võib olla vaja kontrollida, kas üldised ellujäämusandmed on müügiloa saamise järgses etapis vastuolus surrogaattulemusnäitajatega või kinnitavad neid.

(6) Teatavaid ravimeid võib regulaarselt kasutada koos teiste ravimitega. Kuigi müügiloa taotleja peaks käsitlema selliste kombinatsioonide mõju kliinilistes uuringutes, ei ole tavapäraselt nõutav ega asjakohane enne müügiloa andmist põhjalikult uurida kõiki selliseid võimalikke kombinatsioone, mida müügiluba üldiselt hõlmab. Selle asemel võib teaduslik hinnang põhineda olemasolevate andmete ekstrapoleerimisel. Teatavatel juhtudel võib müügiloa saamise järgses etapis olla vaja kliinilisi lisatõendeid teatavate kombinatsioonide kohta, kui tänu sellistele tõenditele saaks kõrvaldada kahtlused, mida ei ole veel käsitletud. Seda eelkõige juhul, kui kõnealuseid kombinatsioone kasutatakse või tõenäoliselt kasutatakse igapäevases meditsiinipraktikas.

(7) Enne müügiloa andmist tehtavates kliinilistes põhiuuringutes võib olla keeruline käsitleda usaldusväärset kogumit kõikidest eri alamrühmadest, kellele ravimit antakse. See ei välista siiski tingimata võimalust, et ravimi kasu ja riski vaheline tasakaal on müügiloa andmise ajal positiivne. Teatavate alamrühmade kohta, mille puhul ei ole kasulikkus kindel, võib tõhususe kohta olla müügiloa saamise järgses etapis vaja konkreetsel eesmärgil tehtavate kliiniliste uuringutega saada täiendavaid tõendeid.

(8) Tavapärases olukorras ei ole kohustust müügiloa saamise järgse järelevalve raames ravimi tõhusust pikaajaliselt jälgida, isegi juhul, kui on tegemist krooniliste haiguste raviks lubatud ravimitega. Mitmel juhul kahaneb ravimi mõju aja jooksul ja ravi on vaja muuta. See ei kahjusta siiski tingimata ravimi kasu ja riski vahelist tasakaalu ega seni ravimi kasulikkusele antud hinnangut. Erakorralistel juhtudel tuleks müügiloa saamise järgsed uuringud teha sellises olukorras, kus tõhususe puudumine võib pikaajalises perspektiivis tekitada kahtlusi seoses sellega, kas sekkumise kasu ja riski vaheline tasakaal püsib positiivne. See võib olla oluline seoses uuendusliku raviga, mille puhul peaks sekkumine muutma haiguse kulgu.

(9) Erandkorras võib taotleda uuringuid igapäevase meditsiinipraktika kohta, kui on selgeid tõendeid, et tegelikud kasutustingimused mõjutavad märkimisväärselt ravimist saadavat kasu, mis on tõendatud pisteliste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus või kui konkreetseid teaduslikke seisukohti saab kõige paremini käsitleda igapäevases meditsiinipraktikas kogutud andmete alusel. Peale selle ei ole alati võimalik teha vaktsiini tõhususe uuringuid. Selliste prospektiivsete uuringute tulemusel tõhususe kohta esitatud prognoose, mis tehti müügiloa andmise järgselt vaktsineerimiskampaaniate ajal, võiks kasutada alternatiivse võimalusena selleks, et saada täiendavaid teadmisi vaktsiini kaitsevõime kohta lühikeses või pikas perspektiivis.

(10) Müügiloaga ravimi elutsükli jooksul võivad haiguse diagnoosimist ning selle ravimist või ennetamist käsitlevad nõuded oluliselt muutuda, mistõttu tuleb arutelu ravimi kasu ja riski vahel kindlaksmääratud tasakaalu üle võib olla uuesti algatada. Euroopa Kohus on teinud otsuse, milles märgitakse, et kui arstkond muudab üldist suhtumist asjakohastesse ravimi toime hindamise kriteeriumitesse, võib see olla konkreetne ja objektiivne asjaolu, mille alusel anda asjaomase ravimi kasu ja riski vahelisele tasakaalule negatiivne hinnang ([1]). Seetõttu võib olla vaja esitada ravimi tõhususe kohta uusi tõendeid, ei säilitada kasu ja riski vahelisele tasakaalule antud positiivset hinnangut. Kui haiguse või ravimi farmakoloogia kohta saadud uued teadmised seavad kahtluse alla müügiloa andmise ajal ravimi tõhususe hindamiseks kasutatud kriteeriumid, võib kaaluda täiendavate uuringute tegemist.

(11) Et saada usaldusväärseid andmeid, on vaja tagada, et müügiloa saamise järgsed tõhususuuringud on sellised, et nendega saab vastata uuringu eesmärgiks seatud teaduslikule küsimusele.

(12) Pädevad asutused võivad kehtestada kohustused inimtervishoius kasutatava ravimi tõhususe tagamiseks või kinnitamiseks seoses teatavatel kindlaksmääratud tingimustel antavate müügilubadega ja/või erandlikel asjaoludel antavate müügilubadega või kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 31 või artikliga 107i või määruse (EÜ) nr 726/2004 artikliga 20 algatatud suunamismenetluse tulemusel antavate müügilubadega. Uudse ravimi või pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa omanikel võib olla vaja võtta teatavaid meetmeid, et tagada tõhususe jälgimine. Seega on vaja teha müügiloa saamise järgne tõhususuuring. Sellise uuringu tegemise vajadust tuleks hinnata kõnealuste menetluste raames ja sõltumatult käesolevas määruses sätestatud konkreetsetest olukordadest ja asjaoludest,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

1. Riigi pädev asutus, Euroopa Ravimiamet või komisjon võivad nõuda müügiloa omanikult müügiloa saamise järgsete tõhususuuringute tegemist kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 21a punktiga f ja artikli 22a lõike 1 punktiga b ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 9 lõike 4 punktiga cc ja artikli 10a lõike 1 punktiga b,

a) kui on ilmnenud probleemid seoses ravimi tõhususe teatavate aspektidega ja need saab lahendada alles pärast ravimi turulelaskmist,

b) kui teadmised haiguse kohta või kliinilised meetodid või ravimi kasutamine tegelikes olukordades osutavad sellele, et varasemaid tõhususe hinnanguid tuleks märkimisväärselt muuta.

2. Riigi pädev asutus, Euroopa Ravimiamet või komisjon kohaldavad lõiget 1 ainult sel juhul, kui ilmnevad üks või mitu järgmistest asjaoludest:

a) tegemist on surrogaattulemusnäitajatel põhineva esialgse tõhusushinnanguga, mis eeldab, et kontrollitakse sekkumise mõju kliinilistele tulemustele või haiguse kulule või kinnitatakse tõhususe kohta tehtud prognoosid,

b) koos muude ravimitega tarvitatavate ravimite puhul on tõhususe kohta vaja põhjalikumaid andmeid seoses kahtlustega, mida ei käsitletud ravimile müügiloa andmise ajal,

c) teatavate alamrühmade puhul ravimi tõhususe osas esinenud kahtlusi ei saanud enne müügiloa andmist käsitleda ja nende kohta on seepärast vaja täiendavaid kliinilisi tõendeid,

([1]) Kohtuasi C-221/10P: Artegodan *vs* komisjon, seni avaldamata, punktid 100–103.

d) tõhusus võib pikas perspektiivis väheneda, mille tõttu tekivad probleemid ravimi kasu ja riski vahelise positiivse tasakaalu säilitamisega,

e) ravimi kasutamine tegelikes kasutustingimustes on oluliselt mõjutanud kliinilistes uuringutes kinnitust leidnud kasu või vaktsiinide puhul ei olnud võimalik teha kaitse tõhususe uuringuid,

f) teadmised haiguse ravi kvaliteedi või ravimi farmakoloogia kohta on muutunud nii, et ravimi tõhususe kohta on vaja lisatõendeid,

g) uued konkreetsed ja objektiivsed teaduslikud andmed annavad alust arvata, et varasemad tõhususe hinnangud tuleb põhjalikult läbi vaadata.

3. Lõigetes 1 ja 2 sätestatud olukorrad ei piira müügiloa omaniku kohustust teha müügiloa saamise järgne tõhususuuring, kui ilmneb üks järgmistest olukordadest:

a) müügiluba on määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 7 kohaselt antud teatavatel kindlaksmääratud tingimustel;

b) müügiluba on antud erandlikel asjaoludel ning seotud teatavate tingimustega kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõikega 8 või direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 22,

c) müügiluba on antud uudsele ravimile kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 ([1]) artikliga 14,

d) ravimit kasutatakse pediaatrias kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1901/2006 ([2]) artikli 34 lõikega 2,

e) algatatud on suunamismenetlus kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 31 või artikliga 107i või määruse (EÜ) nr 726/2004 artikliga 20.

Artikkel 2

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 3. veebruar 2014

Komisjoni nimel

president

José Manuel BARROSO

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007, uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121).

([2]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006, 12. detsember 2006, pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.12.2006, lk 1).