II

(Muut kuin lainsäätämisjärjestyksessä hyväksyttävät säädökset)

ASETUKSET

KOMISSION DELEGOITU ASETUS (EU) N:o 357/2014,

annettu 3 päivänä helmikuuta 2014,

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 täydentämisestä niiden tilanteiden osalta, joissa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehokkuustutkimuksia saatetaan edellyttää

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ([1]) ja erityisesti sen 22 b artiklan,

ottaa huomioon ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 ([2]) ja erityisesti sen 10 b artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Lääkkeiden lupapäätökset olisi tehtävä kunkin lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien objektiivisten kriteereiden pohjalta sen varmistamiseksi, että markkinoille saatetaan ja potilaille annetaan ainoastaan korkealaatuisia lääkkeitä. Tämän vuoksi uusille lääkkeille on ennen niiden hyväksymistä tehtävä laajoja tutkimuksia, mukaan luettuina kliiniset tehokkuustutkimukset.

(2) Direktiivin 2001/83/EY 21 a artiklan f alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 9 artiklan 4 kohdan cc alakohdan mukaan tietyissä tilanteissa voi olla tarpeen täydentää myyntiluvan myöntämisajankohtana saatavilla olleita tietoja lääkkeen tehoa koskevilla lisätiedoilla, jotta voidaan käsitellä sellaisia kysymyksiä, joita ei voitu ratkaista ennen myyntiluvan myöntämistä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatavat tiedot saattavat lisäksi direktiivin 2001/83/EY 22 a artiklan 1 kohdan b alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 a artiklan 1 kohdan b alakohdan mukaisesti pakottaa tarkistamaan aiempia tehokkuusarvioita merkittävästi ja pyytämään ylimääräisiä vahvistavia tehokkuustietoja samalla, kun myyntilupa pysyy voimassa. Kummassakin tapauksessa kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, Euroopan lääkevirasto ja komissio, jäljempänä 'toimivaltaiset viranomaiset', voivat velvoittaa myyntiluvan haltijan toteuttamaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehokkuustutkimuksen.

(3) Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tehokkuustutkimusten toteuttamista koskevan velvoitteen olisi vastattava tiettyihin hyvin perusteltuihin tieteellisiin näkökohtiin, jotka saattavat suoraan vaikuttaa myyntiluvan pitämiseen voimassa. Sitä ei pitäisi käyttää perusteena myyntiluvan ennenaikaiseen myöntämiseen. Direktiivin 2001/83/EY

([1]) EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.
([2]) EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

22 a artiklan 1 kohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 a artiklan 1 kohdan mukaisesti tällaisen tutkimuksen toteuttamista koskeva velvoite olisi perusteltava tapauskohtaisesti ottaen huomioon lääkkeen ominaisuudet ja saatavilla olevat tiedot. Toimivaltaisten viranomaisten ja myyntiluvan haltijan olisi tutkimuksen pohjalta saatava tarvittavat tiedot, jotta ne voivat joko täydentää alkuperäistä näyttöä tai selvittää, pitäisikö myyntilupa pitää sellaisenaan voimassa tai keskeyttää sen voimassaolo vai pitäisikö sitä muuttaa tai pitäisikö se peruuttaa tutkimuksesta saatujen uusien tietojen perusteella.

(4) Direktiivin 2001/83/EY 22 b artiklassa ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 b artiklassa annetaan komissiolle valtuudet määritellä ne tilanteet, joissa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehokkuustutkimuksia voidaan edellyttää. Avoimuuden ja oikeusvarmuuden vuoksi ja ottaen huomioon tieteellisen tietämyksen kehitys on aiheellista laatia luettelo tietyistä tilanteista ja olosuhteista, joita saatetaan joutua tarkastelemaan.

(5) Eri hoitotarkoituksissa on käytetty korvaavia tutkittavia ominaisuuksia — kuten biomerkkiaineita tai kasvaimen kutistumista onkologiassa — lääkkeen tehon määrittämiseksi eksploratiivisissa tai konfirmatorisissa kliinisissä tutkimuksissa. Kyseisiin tutkittaviin ominaisuuksiin pohjautuvan arvioinnin perustelemiseksi saattaa olla tarpeen tuottaa lisää tehokkuutta koskevia tietoja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa, jotta voidaan tarkistaa toimenpiteen vaikutus kliinisiin tuloksiin tai sairauden etenemiseen. Voi myös olla tarpeen tarkistaa, ovatko yleiset eloonjääntiä koskevat tiedot myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa ristiriidassa korvaavan tutkittavan ominaisuuden tulosten kanssa vai vahvistavatko ne ne.

(6) Joitakin lääkkeitä saatetaan käyttää säännöllisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Vaikka myyntiluvan hakijan edellytetään käsittelevän tällaisten yhdistelmien vaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa, usein ei kuitenkaan sen paremmin edellytetä kuin ole tarpeenkaan ennen luvan myöntämistä tutkia tyhjentävästi kaikkia niitä mahdollisia yhdistelmiä, jotka myyntilupa yleisesti ottaen kattaa. Tieteellinen arviointi saattaa sen sijaan osittain perustua olemassa olevien tietojen ekstrapolointiin. Tietyissä tapauksissa voi olla myyntiluvan myöntämisen jälkeen tarpeen hankkia lisää kliinistä näyttöä tietyistä yhdistelmistä, jos tällaisilla tutkimuksilla voidaan selventää epävarmuustekijä, jota ei ole jo käsitelty. Tämä pätee erityisesti silloin, jos tällaisia yhdistelmiä käytetään tai niitä on tarkoitus käyttää päivittäisessä lääketieteellisessä toiminnassa.

(7) Ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa saattaa olla vaikeaa kerätä luotettavaa tietoa kaikista eri osapopulaatioista, joille lääkettä annetaan. Tämä ei välttämättä estä tekemästä yleisesti ottaen positiivista arviota riski-hyötysuhteesta myyntiluvan myöntämisajankohtana. Joidenkin tiettyjen osapopulaatioiden kohdalla, joiden osalta hyödystä ei ole täyttä varmuutta, tehokkuutta koskevaa näyttöä saattaa olla tarpeen perustella lisää erityisesti kohdennetuilla kliinisillä tutkimuksilla myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa.

(8) Lääkkeiden tehon pitkäaikaista seurantaa ei tavanomaisissa olosuhteissa edellytetä pakollisena osana myyntiluvan myöntämisen jälkeistä valvontaa edes kroonisten sairauksien hoitoon käytettyjen lääkkeiden tapauksessa. Lääkkeiden vaikutukset vähenevät monissa tapauksissa ajan mittaan, mikä edellyttää hoidon suunnittelemista uudelleen. Tämä ei kuitenkaan välttämättä heikennä lääkkeen riski-hyötysuhdetta eikä kyseiseen ajankohtaan mennessä aiheutuneesta hyödyllisestä vaikutuksesta tehtyä arviointia. Poikkeuksellisissa tapauksissa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia olisi määrättävä tehtäväksi, jos tehossa mahdollisesti ilmenevät puutteet voivat pitkällä aikavälillä aiheuttaa huolta siitä, säilyykö toimenpiteen riski-hyötysuhde positiivisena. Näin voi olla asianlaita innovatiivisten hoitojen kohdalla, koska niiden oletetaan muuttavan sairauden kulkua.

(9) Poikkeuksellisissa tilanteissa voidaan edellyttää tutkimuksia päivittäisestä lääketieteellisestä toiminnasta, jos on olemassa selvää näyttöä siitä, että todelliset käyttöolosuhteet vaikuttavat merkittävästi satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettuihin lääkkeen hyötyihin, tai jos tiettyä tieteellistä näkökohtaa voidaan parhaiten tutkia siten, että saatavilla on päivittäisestä lääketieteellisestä toiminnasta kerättyjä tietoja. Rokotteiden suojatehoa koskevat tutkimukset eivät myöskään ole aina mahdollisia. Sellaisista prospektiivisista tutkimuksista saatuja tehokkuuden arviointeja, jotka tehtiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutettujen rokotusten aikana, voitaisiin vaihtoehtoisesti käyttää lisätietojen hankkimiseen siitä, antaako rokote suojan lyhyellä tai pitkällä aikavälillä.

(10) Myyntiluvan saaneen lääkkeen elinkaaren aikana voi taudinmäärityksen sekä sairauden hoidon ja ennaltaehkäisyn tasossa tapahtua merkittävä muutos, jonka vuoksi on käynnistettävä uudelleen keskustelu lääkkeen vahvistetusta riski-hyötysuhteesta. Unionin tuomioistuin on todennut, että jos lääketieteellinen yhteisö muuttaa suhtautumistaan lääkkeen terapeuttisen tehon arviointia koskevien kriteerien asianmukaisuuteen, tämä voi olla sellainen konkreettinen ja objektiivinen seikka, jonka perusteella voidaan päätellä, että asianomaisen lääkkeen haitat ovat sen etuja suuremmat. ([1]) Saattaa siis olla tarpeen hankkia uutta näyttöä lääkkeen tehosta sen positiivisen riski-hyötysuhteen arvioinnin pitämiseksi voimassa. Lisätutkimuksia voidaan harkita myös, jos parempi tietämys sairaudesta tai lääkkeen farmakologiasta on asettanut kyseenalaiseksi ne kriteerit, joita käytettiin lääkkeen tehon osoittamiseksi myyntiluvan myöntämishetkellä.

(11) Merkityksellisten tietojen saamiseksi on tarpeen varmistaa, että myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus on suunniteltu siten, että sillä voidaan vastata selvitettäväksi asetettuun tieteelliseen kysymykseen.

(12) Toimivaltaiset viranomaiset voivat asettaa velvoitteita ihmisille tarkoitetun lääkkeen tehon varmistamiseksi tai vahvistamiseksi ehdollisen myyntiluvan ja/tai poikkeuksellisissa olosuhteissa myönnetyn myyntiluvan yhteydessä tai direktiivin 2001/83/EY 31 ja 107 i artiklan tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla käynnistetyn vireillepanomenettelyn seurauksena. Lisäksi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tai lastenlääkkeen myyntiluvan haltija saattaa joutua täyttämään tiettyjä toimenpiteitä tehon seurannan varmistamiseksi. Tämän vuoksi on tarpeen toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus. Tällaisen tutkimuksen tarpeellisuutta olisi arvioitava kyseisten menettelyjen yhteydessä ja tässä asetuksessa täsmennetyistä erityisistä tilanteista ja olosuhteista riippumatta,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

1. Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, Euroopan lääkevirasto tai komissio voivat edellyttää myyntiluvan haltijan toteuttavan myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehokkuustutkimuksen direktiivin 2001/83/EY 21 a artiklan f kohdan ja 22 a artiklan 1 kohdan b alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 9 artiklan 4 kohdan cc alakohdan ja 10 a artiklan 1 kohdan b alakohdan mukaisesti,

a) jos on herännyt lääkkeen tehon tiettyihin näkökohtiin liittyviä epäilyksiä, jotka voidaan selvittää vasta lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen;

b) jos tietämys sairaudesta, kliininen metodologia tai lääkkeen käyttö todellisissa olosuhteissa antaa viitteitä siitä, että aiempia tehokkuusarvioita saattaa olla tarpeen tarkistaa merkittävästi.

2. Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, Euroopan lääkevirasto tai komissio soveltavat 1 kohdan säännöksiä ainoastaan, jos yksi tai useampi seuraavista tapauksista ilmenee:

a) kyseessä on korvaaviin tutkittaviin ominaisuuksiin perustuva alustava tehokkuuden arviointi, joka edellyttää, että tarkistetaan toimenpiteen vaikutus kliinisiin tuloksiin tai sairauden etenemiseen tai että vahvistetaan aiemmat tehokkuusarviot;

b) yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettävien lääkkeiden tapauksessa tarvitaan lisää tehokkuutta koskevia tietoja sellaisten epäselvyyksien selventämiseksi, joita ei ollut käsitelty lääkkeen myyntilupaa myönnettäessä;

c) lääkkeen tehosta tietyissä osapopulaatioissa on epäselvyyttä, jota ei ole voitu ratkaista ennen myyntiluvan myöntämistä, ja näin ollen tarvitaan lisää kliinistä näyttöä;

([1]) Asia C-221/10P, *Artegodan v. komissio*, ei vielä julkaistu oikeustapauskokoelmassa, 100–103 kohta.

d) teho saattaa heiketä pitkällä aikavälillä, mikä aiheuttaa huolta lääkkeen riski-hyötysuhteen säilymisestä positiivisena;

e) lääkkeen käyttö todellisissa olosuhteissa vaikuttaa merkittävästi kliinisissä tutkimuksissa osoitettuihin lääkkeen hyötyihin tai — rokotteiden tapauksessa — suojatehoa koskevia tutkimuksia ei ole ollut mahdollista toteuttaa;

f) muuttunut käsitys sairauden hoidon tasosta tai lääkkeen farmakologiasta siten, että tarvitaan lisänäyttöä sen tehokkuudesta;

g) uudet konkreettiset ja objektiiviset tieteelliset seikat, joiden pohjalta saatetaan todeta, että aiempia tehokkuusarvioita saattaa olla tarpeen tarkistaa merkittävästi.

3. Edellä 1 ja 2 kohdassa esitetyt tilanteet eivät kuitenkaan rajoita myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehokkuustutkimuksen toteuttamisvelvoitteen asettamista myyntiluvan haltijalle seuraavissa tilanteissa:

a) asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan mukaisesti myönnetty ehdollinen myyntilupa;

b) poikkeuksellisissa olosuhteissa ja tietyin edellytyksin asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan tai direktiivin 2001/83/EY 22 artiklan mukaisesti myönnetty myyntilupa;

c) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 ([1]) 14 artiklan mukaisesti myönnetty myyntilupa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävälle lääkkeelle;

d) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1901/2006 ([2]) 34 artiklan 2 kohdan mukaisesti myönnetty myyntilupa lapsille tarkoitetulle lääkkeelle;

e) direktiivin 2001/83/EY 31 tai 107 i artiklan tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti käynnistetty vireillepanomenettely.

2 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 3 päivänä helmikuuta 2014.

Komission puolesta

Puheenjohtaja

José Manuel BARROSO

([1]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13 päivänä marraskuuta 2007, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121).

([2]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006, annettu 12 päivänä joulukuuta 2006, lastenlääkkeistä sekä asetuksen (ETY) N:o 1768/92, direktiivin 2001/20/EY, direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1).