II.

(Nezakonodavni akti)

UREDBE

DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) br. 357/2014

od 3. veljače 2014.

o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu slučajeva kad bi se studije o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja mogle zahtijevati

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ([1]), a posebno njezin članak 22.b,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice pri odobravanju primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini te uspostavi Europske agencije za lijekove ([2]), a posebno njezin članak 10.b,

budući da:

(1) Odluke o stavljanju medicinskih proizvoda u promet trebalo bi donositi na temelju objektivnih mjerila kakvoće, sigurnosti i učinkovitosti dotičnog medicinskog proizvoda kako bi se osiguralo da se samo visokokvalitetni medicinski proizvodi stavljaju u promet i daju pacijentima. Stoga prije odobrenja novi medicinski proizvodi moraju biti podvrgnuti opsežnim studijama, uključujući klinička ispitivanja o učinkovitosti.

(2) U skladu s člankom 21.a točkom (f) Direktive 2001/83/EZ i člankom 9. stavkom 4. točkom (cc) Uredbe (EZ) br. 726/2004 u određenim slučajevima može biti nužno da se podaci dostupni u vrijeme odobrenja za stavljanje u promet dopune dodatnim informacijama o učinkovitosti medicinskog proizvoda kako bi se riješile dvojbe koje su postojale prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Štoviše, u skladu s člankom 22.a stavkom 1. točkom (b) Direktive 2001/83/EZ i člankom 10.a stavkom 1. točkom (b) Uredbe (EZ) br. 726/2004 zbog informacija dobivenih nakon izdavanja odobrenja može se zahtijevati znatna revizija prethodnih ocjena učinkovitosti i dodatni potvrdni podaci o učinkovitosti, dok se odobrenje za stavljanje u promet za to vrijeme zadržava. U oba slučaja nadležna nacionalna tijela, Europska agencija za lijekove i Komisija (dalje u tekstu „nadležna tijela") mogu obvezati nositelja odobrenja za stavljanje u promet da provede studiju o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja.

(3) Obvezom da se provede studija o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja trebale bi se riješiti određene opravdane znanstvene dvojbe koje bi mogle izravno utjecati na zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet. Ova obveza ne smije se koristiti kao opravdanje za preuranjeno izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U skladu

([1]) SL L 311, 28.11.2001., str. 67.
([2]) SL L 136, 30.4.2004., str. 1.

s člankom 22.a stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ i člankom 10.a stavkom 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004 obveza da se provede takva studija trebala bi biti opravdana za svaki slučaj posebno, uzimajući u obzir svojstva medicinskog proizvoda i postojeće podatke. Studija bi trebala nadležnim tijelima i nositelju odobrenja za stavljanje u promet dati nužne informacije kako bi se ili dopunili prvobitni dokazi ili provjerilo treba li se odobrenje za stavljanje u promet izdati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati na osnovi novih podataka koji proizlaze iz studije.

(4) Člankom 22.b Direktive 2001/83/EZ i člankom 10.b Uredbe (EZ) br. 726/2004 ovlašćuje se Komisija da odredi slučajeve kad bi se studije o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja mogle zahtijevati. U interesu transparentnosti i pravne sigurnosti te u svjetlu razvoja znanstvenih spoznaja primjereno je da se sastavi popis određenih slučajeva i okolnosti koje se mogu uzeti u obzir.

(5) U različitim terapeutskim područjima koristi se zamjenskim markerima poput biomarkera i smanjenja tumora u onkologiji kao alatima za utvrđivanje učinkovitosti medicinskih proizvoda u istraživačkim i potvrdnim kliničkim studijama. Kako bi se potkrijepila ocjena temeljena na tim markerima, dobivanje daljnjih podataka o učinkovitosti u fazi nakon izdavanja odobrenja može biti mjerodavno da se provjeri utjecaj intervencije na klinički rezultat ili razvoj bolesti. Također može biti potrebno provjeriti slažu li se cjelokupni podaci o preživljavanju u fazi nakon izdavanja odobrenja s rezultatom zamjenskog markera ili ne.

(6) Neki se medicinski proizvodi redovito mogu koristiti u kombinaciji s drugim medicinskim proizvodima. Premda se od podnositelja zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet očekuje da u kliničkim studijama uzme u obzir učinke takvih kombinacija, često se ili ne zahtijeva ili je neprimjereno iscrpno proučavanje svih mogućih kombinacija obuhvaćenih odobrenjem za stavljanje u promet, općenito prije izdavanja odobrenja. Umjesto toga, znanstvena ocjena djelomično se može temeljiti na ekstrapolaciji postojećih podataka. U određenim slučajevima dobivanje daljnjih kliničkih dokaza nakon izdavanja odobrenja može biti mjerodavno za posebne kombinacije ako bi se takvim studijama mogle pojasniti nejasnoće koje još nisu bile razmatrane. To se osobito odnosi na kombinacije koje se primjenjuju ili se očekuje da će se primjenjivati u svakodnevnoj medicinskoj praksi.

(7) U glavnim kliničkim studijama provedenima prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet zna biti teško pouzdano prikazati sve različite podskupine stanovništva kojima se medicinski proizvod daje. To nužno ne isključuje cjelokupan omjer koristi i rizika u vrijeme odobrenja za stavljanje u promet. Međutim, u nekim određenim podskupinama stanovništva kod kojih su se pokazale nejasnoće u odnosu na koristi mogu biti potrebni daljnji dokazi o učinkovitosti dobiveni u posebno usmjerenim kliničkim studijama u fazi nakon izdavanja odobrenja.

(8) U normalnim uvjetima dugoročno praćenje učinkovitosti medicinskih proizvoda kao dio nadzora nakon izdavanja odobrenja nije obvezno, čak ni za medicinske proizvode odobrene za kronične bolesti. U mnogim slučajevima učinci medicinskih proizvoda slabe s vremenom, što zahtijeva redefiniranje terapije. Međutim, to nužno ne ugrožava omjer koristi i rizika medicinskog proizvoda i ocjenu dotadašnjeg povoljnog učinka. U iznimnim slučajevima, studije nakon izdavanja odobrenja trebale bi se zahtijevati kad se mogućim nedostatkom dugoročne učinkovitosti može dovesti u pitanje održavanje pozitivnog omjera koristi i rizika intervencije. To može biti slučaj s inovativnim terapijama tijekom kojih bi intervencije trebale izmijeniti tijek bolesti.

(9) U iznimnim slučajevima, studije u svakodnevnoj praksi mogu se zahtijevati kad postoji jasan dokaz da su koristi medicinskog proizvoda koje su se pokazale u kontroliranim nasumičnim kliničkim ispitivanjima pod znatnim utjecajem stvarnih uvjeta uporabe ili kad se predmet od posebnog znanstvenog interesa može nabolje proučiti uz pristup podacima prikupljenim u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Nadalje, zaštitne studije o učinkovitosti cjepiva nisu uvijek izvedive. Umjesto toga, ocjene učinkovitosti iz budućih studija provedenih tijekom kampanja cijepljenja nakon izdavanja odobrenja mogu se koristiti za dobivanje dodatnog znanja o tome može li cjepivo pružiti zaštitu na kraći ili duži rok.

(10) Tijekom životnog ciklusa odobrenog medicinskog proizvoda može doći do znatne promjene u standardnom načinu dijagnoze, liječenja ili sprečavanja bolesti, što vodi do potrebe da se ponovno otvore rasprave o utvrđenom omjeru koristi i rizika medicinskog proizvoda. Europski sud odlučio je da izmijenjeni konsenzus unutar zdravstvene zajednice koji se odnosi na primjerene kriterije ocjene terapeutske učinkovitosti medicinskog proizvoda može predstavljati konkretne i objektivne čimbenike kao osnovu za donošenje negativne ocjene omjera koristi i rizika tog proizvoda ([1]). Stoga može biti nužno pružiti nove dokaze o učinkovitosti medicinskog proizvoda da bi se zadržala pozitivna ocjena omjera koristi i rizika. Isto tako, ako bolje razumijevanje bolesti ili farmakologije medicinskog proizvoda dovede u pitanje kriterije korištene za utvrđivanje učinkovitosti medicinskog proizvoda u vrijeme izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, može se razmotriti potreba za dodatnim studijama.

(11) Kako bi se dobili smisleni podaci, nužno je osigurati da je nacrt studije o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja primjeren za davanje odgovora na znanstvena pitanja koja se razmatraju.

(12) Nadležna tijela mogu nametnuti obveze kako bi se osigurala ili potvrdila učinkovitost medicinskog proizvoda za humanu primjenu u kontekstu uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet i/ili odobrenja za stavljanje u promet izdanog u iznimnim okolnostima, ili kao rezultat postupka upućivanja pokrenutog u skladu s člancima 31. i 107.i Direktive 2001/83/EZ ili člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004. Osim toga, nositelji odobrenja za stavljanje u promet medicinskog proizvoda za naprednu terapiju ili medicinskog proizvoda za pedijatrijsku primjenu mogli bi morati poštovati određene mjere kako bi osigurali praćenje učinkovitosti. Kao posljedica toga, nužno je provesti studiju o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja. Potrebu izvođenja takve studije treba se razmatrati u kontekstu tih postupaka i neovisno o posebnim slučajevima i okolnostima iz ove Uredbe,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

1. Nadležna nacionalna tijela, Europska agencija za lijekove i Komisija mogu zahtijevati da nositelj odobrenja za stavljanje u promet provede studiju o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja u skladu s člankom 21.a točkom (f) i člankom 22.a stavkom 1. točkom (b) Direktive 2001/83/EZ i člankom 9. stavkom 4. točkom (cc) i člankom 10.a stavkom 1. točkom (b) Uredbe (EZ) br. 726/2004:

(a) kad su utvrđene dvojbe o nekim aspektima učinkovitosti medicinskog proizvoda i može ih se riješiti samo nakon što je medicinski proizvod stavljen u promet;

(b) kad razumijevanje bolesti, klinička metodologija i primjena medicinskog proizvoda u stvarnim uvjetima pokažu da bi mogla biti potrebna znatna revizija prethodne ocjene učinkovitosti.

2. Nadležna nacionalna tijela, Europska agencija za lijekove i Komisija primjenjuju stavak 1. samo u jednom od sljedećih slučajeva ili više njih:

(a) u prvobitnoj se ocjeni učinkovitosti temeljenoj na zamjenskim markerima treba provjeriti utjecaj intervencije na klinički rezultat ili razvoj bolesti ili potvrditi prethodne pretpostavke o učinkovitosti;

(b) u slučaju medicinskih proizvoda koji se koriste u kombinaciji s drugim medicinskim proizvodima potrebni su daljnji podaci o učinkovitosti kako bi se pojasnile nejasnoće koje nisu bile razmatrane u vrijeme odobrenja;

(c) nejasnoće koje se odnose na učinkovitost medicinskog proizvoda u određenim podskupinama stanovništva koje nisu mogle biti riješene prije odobrenja za stavljanje u promet i zbog kojih su potrebni daljnji klinički dokazi;

([1]) Predmet C-221/10P *Artegodan* protiv *Komisije*, još neobjavljen, točke 100. – 103.

(d) mogući nedostatak dugoročne učinkovitosti kojim se dovodi u pitanje održavanje pozitivnog omjera koristi i rizika medicinskog proizvoda;

(e) koristi medicinskog proizvoda koje su se pokazale u kliničkim ispitivanjima pod znatnim su utjecajem stvarnih uvjeta uporabe ili kad u slučaju cjepiva zaštitne studije o učinkovitosti nisu bile izvedive;

(f) promjena u standardnom načinu razumijevanja bolesti ili farmakologije medicinskog proizvoda zbog koje su potrebni dodatni dokazi o učinkovitosti proizvoda;

(g) novi konkretni i objektivni znanstveni čimbenici mogu biti osnova za zaključak da je potrebna znatna revizija prethodnih ocjena učinkovitosti.

3. Slučajevi utvrđeni stavcima 1. i 2. ne dovode u pitanje nametanje obveze nositelju odobrenja za stavljanje u promet da provede studiju o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja u kontekstu bilo kojeg sljedećeg slučaja:

(a) uvjetno odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 14. točkom (7) Uredbe (EZ) br. 726/2004;

(b) odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima i u skladu s određenim uvjetima iz članka 14. stavka 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004 ili članka 22. Direktive 2001/83/EZ;

(c) odobrenje za stavljanje u promet medicinskog proizvoda za naprednu terapiju u skladu s člankom 14. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća ([1]);

(d) medicinski proizvod za pedijatrijsku upotrebu u skladu s člankom 34. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća ([2]);

(e) postupak upućivanja pokrenut u skladu s člancima 31. ili 107.i Direktive 2001/83/EZ ili člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Članak 2.

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 3. veljače 2014.

Za Komisiju

Predsjednik

José Manuel BARROSO

([1]) Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

([2]) Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i o izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).