II

(Neleģislatīvi akti)

REGULAS

KOMISIJAS DELEĢĒTĀ REGULA (ES) Nr. 357/2014

(2014. gada 3. februāris),

ar ko papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 attiecībā uz situācijām, kurās var pieprasīt veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumus

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm [1], un jo īpaši tās 22.b pantu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2004. gada 31. marta Regulu (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru [2], un jo īpaši tās 10.b pantu,

tā kā:

(1) Lēmumi par atļaujas piešķiršanu zālēm būtu jāpieņem, pamatojoties uz attiecīgo zāļu kvalitātes, drošuma un iedarbīguma objektīviem kritērijiem, lai nodrošinātu, ka tirgū tiek laistas un pacientiem tiek ievadītas tikai augstas kvalitātes zāles. Tādēļ pirms atļaujas piešķiršanas ir jāveic plaši jauno zāļu pētījumi, tostarp to klīniskā iedarbīguma izmēģinājumi.

(2) Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 21.a panta f) punktu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 9. panta 4. punkta cc) apakšpunktu īpašās situācijās var būt nepieciešams atļaujas piešķiršanas brīdī pieejamos datus papildināt ar papildu informāciju par zāļu iedarbīgumu, lai risinātu jautājumus, kurus nevarēja atrisināt pirms tirdzniecības atļaujas piešķiršanas. Turklāt saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 22.a panta 1. punkta b) apakšpunktu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 10.a panta 1. punkta b) apakšpunktu, saņemot pēcreģistrācijas informāciju, var būt vajadzīga būtiska iepriekšējo iedarbīguma novērtējumu pārskatīšana un papildu apstiprinoša informācija par iedarbīgumu, vienlaikus saglabājot tirdzniecības atļauju. Abos gadījumos valstu kompetentās iestādes, Eiropas Zāļu aģentūra un Komisija (turpmāk "kompetentās iestādes") var uzlikt pienākumu tirdzniecības atļaujas turētājam veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu.

(3) Pienākums veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu varētu atrisināt dažas pamatotas zinātniskas bažas, kas varētu tieši ietekmēt to, vai tiek saglabāta tirdzniecības atļauja. To nedrīkstētu izmantot kā pamatojumu priekšlaicīgai tirdzniecības atļaujas piešķiršanai. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 22.a panta 1. punktu un Regulas (EK)

[1] OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.
[2] OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

Nr. 726/2004 10.a panta 1. punktu pienākums veikt šādu pētījumu būtu jāpamato katrā gadījumā atsevišķi, ņemot vērā zāļu īpašības un pieejamos datus. Pētījumā būtu jāsniedz kompetentajām iestādēm un tirdzniecības atļaujas turētājam nepieciešamā informācija, lai papildinātu sākotnējos pierādījumus vai lai pārbaudītu, vai tirdzniecības atļauja būtu jāsaglabā tāda, kā tā piešķirta, tā būtu jāgroza, jāaptur vai jāatsauc, ņemot vērā jaunākos datus, kas izriet no pētījuma.

(4) Ar Direktīvas 2001/83/EK 22.b pantu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 10.b pantu Komisija ir pilnvarota noteikt situācijas, kurās var pieprasīt veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumus. Pārredzamības un juridiskās noteiktības labad un ņemot vērā jaunākās zinātniskās atziņas, ir lietderīgi izveidot sarakstu ar konkrētām situācijām un apstākļiem, kurus varētu ņemt vērā.

(5) Dažādās medicīnas nozarēs aizvietotāju (piemēram, biomarķieri vai audzēju sarukšana onkoloģijā) rezultāti ir izmantoti kā līdzeklis, lai noteiktu zāļu iedarbīgumu ievirzes vai apstiprinājuma klīniskajos pētījumos. Lai pamatotu novērtējumu, kas balstīts uz šiem aizvietotāju rezultātiem, iespējams, ir svarīgi pēcreģistrācijas posmā iegūt papildu datus par iedarbīgumu ar mērķi pārbaudīt intervences ietekmi uz klīniskajiem rezultātiem vai slimības gaitu. Var būt nepieciešams arī pārbaudīt, vai vispārējie izdzīvošanas rādītāji pēcreģistrācijas posmā ir pretrunā aizvietotāju rezultātiem vai tos apstiprina.

(6) Dažas zāles var regulāri lietot kopā ar citām zālēm. Lai gan tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējam klīniskajos pētījumos būtu jāpievēršas šādu kombināciju ietekmei, bieži vien pirms atļaujas piešķiršanas netiek prasīts un nav lietderīgi izpētīt pilnīgi visas iespējamās kombinācijas, uz ko attiecas vispārējā tirdzniecības atļauja. Tā vietā zinātnisko novērtējumu var daļēji pamatot, ekstrapolējot esošos datus. Dažos gadījumos var būt svarīgi pēcreģistrācijas posmā iegūt papildu klīniskos pierādījumus par dažām īpašām kombinācijām, ja šādi pētījumi varētu kliedēt neskaidrības, kas vēl nav precizētas. Tas ir jo īpaši svarīgi tad, ja šādas kombinācijas tiek izmantotas vai paredzētas izmantošanai medicīnas ikdienas praksē.

(7) Galvenajos klīniskajos pētījumos, kas veikti pirms tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, var būt sarežģīti nodrošināt to, ka tiek stabili pārstāvētas visas dažādās apakšgrupas, kurām zāles tiek ievadītas. Tas ne vienmēr izslēdz vispārēji pozitīvu ieguvumu un riska samēru atļaujas piešķiršanas laikā. Tomēr dažām īpašām apakšgrupām, kurās attiecībā uz ieguvumiem ir radušās neskaidrības, iespējams, ir vajadzīgs papildu pamatojums pierādījumiem par iedarbīgumu, veicot īpaši paredzētus klīniskos pētījumus pēcreģistrācijas posmā.

(8) Normālos apstākļos nav obligātas prasības veikt zāļu iedarbīguma ilgtermiņa apsekošanu pēcreģistrācijas uzraudzības ietvaros, pat attiecībā uz zālēm, kas atļautas lietošanai hroniskām slimībām. Daudzos gadījumos zāļu iedarbībai ir tendence mazināties laika gaitā, un tādēļ nepieciešama terapijas pārskatīšana. Tomēr tas ne vienmēr negatīvi ietekmē ieguvumu un riska samēru un izvērtējumu par labvēlīgo ietekmi līdz attiecīgajam brīdim. Izņēmuma gadījumos pēcreģistrācijas pētījumi būtu jāparedz tad, ja iedarbīguma iespējamais trūkums ilgtermiņā varētu radīt bažas attiecībā uz intervences ieguvumu un riska pozitīvā samēra saglabāšanu. Tas varētu attiekties uz inovatīvām terapijām, kurās intervencei būtu jānodrošina izmaiņas slimības gaitā.

(9) Ārkārtas situācijās pētījumus medicīnas ikdienas praksē varētu pieprasīt, ja ir skaidri pierādījumi tam, ka nejaušinātos kontrolētos klīniskajos pētījumos pierādīto zāļu ieguvumu būtiski ietekmē reālie lietošanas apstākļi, vai ja konkrētas zinātniski pamatotas problēmas vislabāk var izpētīt, izmantojot datus, kas iegūti medicīnas ikdienas praksē. Turklāt vakcīnu aizsardzības iedarbīguma pētījumus ne vienmēr ir iespējams veikt. Arī efektivitātes aplēses, kas iegūtas perspektīvas pētījumos, kuri veikti vakcinācijas kampaņu laikā pēc atļaujas piešķiršanas, varētu izmantot, lai iegūtu turpmāku informāciju par vakcīnas spēju nodrošināt aizsardzību īstermiņā vai ilgtermiņā.

(10) Atļauto zāļu aprites laikā var notikt būtiskas izmaiņas aprūpes standartos attiecībā uz slimības diagnostiku, ārstēšanu vai profilaksi, tādējādi radot nepieciešamību atsākt diskusijas par zāļu noteikto ieguvumu un riska samēru. Eiropas Savienības Tiesa ir nolēmusi, ka izmaiņas medicīnas darbinieku vienprātībā par atbilstošiem zāļu terapeitiskās iedarbības novērtēšanas kritērijiem var būt konkrēti un objektīvi faktori, kas var pamatot secinājumu par attiecīgo zāļu ieguvumu un riska negatīvu novērtējumu ([1]). Lai saglabātu ieguvumu un riska pozitīvu novērtējumu, var būt nepieciešams sniegt jaunus pierādījumus par zāļu iedarbīgumu. Tāpat var paredzēt papildu pētījumus, ja padziļināta izpratne par slimību vai zāļu farmakoloģiju liek apšaubīt kritērijus, kuri izmantoti, lai noteiktu zāļu iedarbīgumu tirdzniecības atļaujas piešķiršanas laikā.

(11) Lai saņemtu jēgpilnus datus, ir nepieciešams nodrošināt, ka pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījuma koncepcija ir piemērota, lai gūtu atbildi uz zinātniskiem jautājumiem, ko tajā paredzēts risināt.

(12) Kompetentās iestādes var noteikt pienākumus nodrošināt vai apliecināt cilvēkiem paredzēto zāļu iedarbīgumu saistībā ar tirdzniecības atļauju ar nosacījumiem un/vai tirdzniecības atļauju, kas piešķirta, ņemot vērā ārkārtas apstākļus, vai ar lietas izskatīšanas procedūru, kas sākta saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 107.i pantu vai Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu. Turklāt uzlabotas terapijas zāļu vai pediatrijā izmantoto zāļu tirdzniecības atļaujas turētājiem, iespējams, būs jāveic konkrēti pasākumi, lai nodrošinātu iedarbīguma pārraudzību. Tādējādi ir nepieciešams veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumus. Vajadzība pēc šāda pētījuma būtu jānovērtē saistībā ar šīm procedūrām un neatkarīgi no konkrētām situācijām un apstākļiem, kas noteikti šajā regulā,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

1. Valsts kompetentās iestādes, Eiropas Zāļu aģentūra vai Komisija var pieprasīt tirdzniecības atļaujas turētājam veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 21.a panta f) punktu un 22.a panta 1. punkta b) apakšpunktu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 9. panta 4. punkta cc) apakšpunktu un 10.a panta 1. punkta b) apakšpunktu:

a) ja konstatētas bažas saistībā ar dažiem zāļu iedarbīguma aspektiem un tās iespējams atrisināt tikai pēc zāļu tirdzniecības uzsākšanas;

b) ja izpratne par slimību, klīnisko metodoloģiju, zāļu lietošanu reālos apstākļos norāda, ka iepriekšējie iedarbīguma novērtējumi varētu būt būtiski jāpārskata.

2. Valsts kompetentās iestādes, Eiropas Zāļu aģentūra vai Komisija piemēro 1. punktu tikai tad, ja ir viens vai vairāki šādi gadījumi:

a) sākotnējais iedarbīguma novērtējums, kas pamatojas uz aizvietotāju rezultātiem, un tādēļ nepieciešams pārbaudīt intervences ietekmi uz klīniskajiem rezultātiem vai slimības gaitu vai apstiprināt iepriekšējos pieņēmumus par iedarbīgumu;

b) ja zāles izmanto kopā ar citām zālēm, nepieciešami papildu dati par iedarbīgumu, lai kliedētu neskaidrības, kas vēl nav novērstas, zāļu atļaujas piešķiršanas brīdī;

c) neskaidrības attiecībā uz zāļu iedarbīgumu dažās apakšgrupās, ko nevar atrisināt pirms tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, un tam vajadzīgi papildu klīniskie pierādījumi;

([1]) Lieta C-221/10P *Artegodan*/Komisija, vēl nav publicēta, 100.–103. punkts.

d) iespējams iedarbīguma trūkums ilgtermiņā, kas rada bažas attiecībā uz to, kā saglabāt zāļu ieguvumu un riska pozitīvo samēru;

e) klīniskos izmēģinājumos pierādītos zāļu ieguvumus būtiski ietekmē zāļu lietošana reālos apstākļos vai attiecībā uz vakcīnām aizsardzības iedarbīguma pētījumus nav bijis iespējams veikt;

f) izmaiņas izpratnē par aprūpes standartiem attiecībā uz slimību vai zāļu farmakoloģiju, un tam vajadzīgi papildu pierādījumi par to iedarbīgumu;

g) jauni, konkrēti un objektīvi zinātniski pamatoti faktori, kas varētu pamatot atzinumu, ka iepriekšējie iedarbīguma novērtējumi varētu būt būtiski jāpārskata.

3. Šā panta 1. un 2. punktā izklāstītās situācijas neskar iespēju noteikt tirdzniecības atļaujas turētājam pienākumu veikt pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu saistībā ar jebkuru no šīm situācijām:

a) tirdzniecības atļauja ar nosacījumiem ir piešķirta saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu;

b) tirdzniecības atļauja, kas piešķirta ārkārtas apstākļos un atbilstoši konkrētiem nosacījumiem saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu vai Direktīvas 2001/83/EK 22. pantu;

c) tirdzniecības atļauja, kas piešķirta uzlabotas terapijas zālēm saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1394/2007 ([1]) 14. pantu;

d) zāļu lietošana pediatrijā saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1901/2006 ([2]) 34. panta 2. punktu;

e) lietas izskatīšanas procedūra, kas uzsākta saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu vai 107.i pantu vai Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu.

2. pants

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2014. gada 3. februārī

Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs
José Manuel BARROSO

([1]) Eiropas Parlamenta un Padomes 2007. gada 13. novembra Regula (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm un ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK un Regulu (EK) Nr. 726/2004 (OV L 324, 10.12.2007., 121. lpp.).

([2]) Eiropas Parlamenta un Padomes 2006. gada 12. decembra Regula (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm un par grozījumiem Regulā (EEK) Nr. 1768/92, Direktīvā 2001/20/EK, Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004 (OV L 378, 27.12.2006., 1. lpp.).