II

(Įstatymo galios neturintys teisės aktai)

REGLAMENTAI

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) Nr. 357/2014

2014 m. vasario 3 d.

kuriuo papildomos Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004 nuostatos dėl aplinkybių, kuriomis gali būti reikalaujama atlikti poregistracinius veiksmingumo tyrimus

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus [1], ypač į jos 22b straipsnį,

atsižvelgdama į 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų agentūrą [2], ypač į jo 10b straipsnį,

kadangi:

(1) sprendimai dėl vaistų leidimo turėtų būti priimami remiantis objektyviais atitinkamo vaisto kokybės, saugos ir veiksmingumo kriterijais, siekiant užtikrinti, kad tik aukštos kokybės vaistai būtų pateikiami rinkai ir skiriami pacientams. Dėl to nauji vaistai, prieš jiems suteikiant rinkodaros leidimą, turi būti išsamiai ištiriami, įskaitant klinikinius veiksmingumo tyrimus;

(2) pagal Direktyvos 2001/83/EB 21a straipsnio f dalį ir Reglamento (EB) Nr. 726/2004 9 straipsnio 4 dalies cc punktą, tam tikromis aplinkybėmis gali reikėti papildyti suteikiant rinkodaros leidimą turėtus duomenis papildoma informacija apie vaisto veiksmingumą, kad būtų galima išspręsti neaiškumus, kurių nebuvo galima išspręsti iki suteikiant rinkodaros leidimą. Be to, pagal Direktyvos 2001/83/EB 22a straipsnio 1 dalies b punktą ir Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10a straipsnio 1 dalies b punktą, atsižvelgiant į poregistracinę informaciją, gali reikėti iš esmės peržiūrėti ankstesnius veiksmingumo vertinimus ir pateikti papildomų, veiksmingumą patvirtinančių duomenų, išlaikant rinkodaros leidimą. Abiem atvejais nacionalinės kompetentingos institucijos, Europos vaistų agentūra ir Komisija (toliau – kompetentingos institucijos) gali įpareigoti rinkodaros leidimo turėtoją atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą;

(3) įpareigojimas atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą turėtų padėti išspręsti tam tikrus pagrįstus mokslinius neaiškumus, galėjusius daryti tiesioginės įtakos rinkodaros leidimo išlaikymui. Toks įpareigojimas neturėtų būti naudojamas kaip skuboto rinkodaros leidimo suteikimo pateisinimas. Pagal Direktyvos 2001/83/EB

[1] OL L 311, 2001 11 28, p. 67.
[2] OL L 136, 2004 4 30, p. 1.

22a straipsnio 1 dalį ir pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10a straipsnio 1 dalį įpareigojimas atlikti tokį tyrimą turėtų būti pagrįstas kiekvienu konkrečiu atveju, atsižvelgiant į vaisto savybes ir į turimus duomenis. Tyrimas turėtų suteikti kompetentingoms institucijoms ir rinkodaros leidimo turėtojui būtiną informaciją, kad remiantis naujais tyrimo duomenimis būtų galima arba papildyti pradinius įrodymus, arba patikrinti, ar rinkodaros leidimas turėtų būti išlaikytas nepakeistas, ar jis turėtų būti pakeistas, sustabdytas arba atšauktas;

(4) Direktyvos 2001/83/EB 22b straipsniu ir Reglamento (EB) Nr. 726/2004 10b straipsniu Komisijai suteikiama teisė nustatyti aplinkybes, kuriomis gali būti reikalaujama atlikti poregistracinius veiksmingumo tyrimus. Siekiant skaidrumo ir teisinio aiškumo ir atsižvelgiant į mokslo pažangą, yra tikslinga sudaryti ypatingų atvejų ir aplinkybių, į kurias gali reikėti atsižvelgti, sąrašą;

(5) įvairiose terapijos srityse pakaitiniai parametrai, kaip antai biologiniai žymenys arba auglių susitraukimas onkologijoje, buvo naudojami kaip įrankis vaistų veiksmingumui nustatyti bandomuosiuose arba patvirtinamuosiuose klinikiniuose tyrimuose. Siekiant pagrįsti šiais parametrais grindžiamą vertinimą, poregistraciniu etapu gali reikėti sugeneruoti papildomų veiksmingumo duomenų, kad būtų galima patikrinti intervencijos poveikį klinikiniams tyrimams arba ligos eigai. Taip pat gali reikėti patikrinti, ar bendri išlikimo duomenys poregistraciniu etapu prieštarauja pakaitinių parametrų rezultatui, ar jį patvirtina;

(6) kai kurie vaistai gali būti reguliariai naudojami kartu su kitais vaistais. Nors pareiškėjas, pateikęs prašymą gauti rinkodaros leidimą, turėtų nagrinėti tokių derinių poveikį atlikdamas klinikinius tyrimus, dažnai nėra nei būtina, nei tikslinga iki registracijos atlikti išsamius visų galimų derinių, apskritai galimų pagal rinkodaros leidimą, tyrimus. Mokslinis vertinimas gali būti iš dalies grindžiamas esamų duomenų ekstrapoliacija. Tam tikrais atvejais gali būti svarbu gauti daugiau klinikinių įrodymų apie kai kuriuos derinius poregistraciniu etapu, jei atliekant tokius tyrimus galima būtų išspręsti tam tikrus likusius neaiškumus. Visų pirma tai taikoma, jei tokie deriniai yra naudojami arba jei juos numatoma naudoti kasdienėje medicinos praktikoje;

(7) svarbiausiuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose prieš suteikiant rinkodaros leidimą, gali būti sudėtinga tinkamai reprezentuoti visus skirtingus pogrupius, kuriems vaistas priskiriamas. Tai nebūtinai užkerta kelią bendrai teigiamam pavojingumo ir naudingumo balansui leidimo suteikimo metu. Vis dėlto tam tikruose pogrupiuose, dėl kurių kilo abejonių dėl naudingumo, gali reikėti pagrįsti veiksmingumo įrodymus specialiais tiksliniais klinikiniais tyrimais poregistraciniu etapu;

(8) įprastomis aplinkybėmis ilgalaikė vaistų veiksmingumo stebėsena poregistraciniu etapu nėra privaloma, net jei vaistus buvo leista naudoti lėtinėms ligoms gydyti. Daugeliu atvejų vaisto poveikis laikui bėgant silpnėja ir dėl to reikia iš naujo apibrėžti terapiją. Vis dėlto, tai nebūtinai daro neigiamą poveikį vaisto pavojingumo ir naudingumo balansui ir iki to laiko pasiektam naudingo poveikio vertinimui. Ypatingais atvejais, turėtų būti reikalaujama atlikti poregistracinius tyrimus, jei dėl galimo poveikio praradimo ilguoju laikotarpiu galėtų kilti abejonių dėl intervencijos teigiamo pavojingumo ir naudingumo balanso išlaikymo. Taip galėtų būti naujų terapijos būdų, kuriuos taikant turėtų būti pakeista ligos eiga, atveju;

(9) išimtiniais atvejais kasdienėje medicinos praktikoje gali būti paprašyta atlikti tyrimus, jei yra aiškių įrodymų, kad randomizuotais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais įrodytas vaisto naudingumas labai paveikiamas naudojant realiomis sąlygomis arba jei tam tikras mokslines abejones geriausiai galima išnagrinėti remiantis duomenimis, surinktais taikant kasdienę medicinos praktiką. Be to, vakcinų apsauginio poveikio veiksmingumo tyrimus ne visada įmanoma atlikti. Kaip alternatyvą galima pasitelkti perspektyvines studijas, atliktas vakcinavimo kampanijų metu po leidimo suteikimo, kad būtų galima surinkti daugiau žinių apie vakcinos gebėjimą suteikti trumpalaikę arba ilgalaikę apsaugą;

(10) per leidžiamo vaisto gyvavimo ciklą priežiūros standartas gali gerokai pakisti ligos diagnozės, gydymo ar prevencijos atžvilgiu; dėl to gali prireikti iš naujo aptarti nustatytą vaisto pavojingumo ir naudingumo balansą. Europos Sąjungos Teisingumo Teismas nusprendė, kad pakitęs medikų konsensusas dėl vaisto terapinio veiksmingumo tinkamo vertinimo kriterijų gali būti konkretus ir objektyvus veiksnys, kuriuo remiantis gali būti nustatomas to vaisto neigiamo pavojingumo ir naudingumo balansas ([1]). Todėl, siekiant išlaikyti teigiamą pavojingumo ir naudingumo balansą, gali prireikti pateikti naujų vaisto veiksmingumo įrodymų. Taip pat, jei surinkus daugiau žinių apie ligą arba apie vaisto farmakologiją suabejota kriterijais, naudotais vaisto veiksmingumui nustatyti suteikiant rinkodaros leidimą, gali būti svarstoma papildomų tyrimų būtinybė;

(11) siekiant gauti reikšmingų duomenų, būtina užtikrinti, kad poregistracinis veiksmingumo tyrimas būtų parengtas taip, kad būtų galima atsakyti į keliamą mokslinį klausimą;

(12) kompetentingos institucijos gali nustatyti įpareigojimą užtikrinti arba patvirtinti žmonėms skirto vaisto veiksmingumą, atsižvelgiant į sąlyginį rinkodaros leidimą ir (arba) rinkodaros leidimą, suteiktą išskirtinėmis aplinkybėmis arba užbaigus kreipimosi procedūrą, inicijuotą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 107i straipsnius arba pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį. Be to, pažangiosios terapijos vaisto arba pediatrijoje vartojamo vaisto rinkodaros leidimo turėtojams gali reikėti laikytis tam tikrų papildomų priemonių, kad būtų užtikrintas veiksmingumo stebėjimas. Dėl to reikia atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą. Būtinybė atlikti tokį tyrimą turėtų būti vertinama atsižvelgiant į tas procedūras ir nepriklausomai nuo Reglamente nurodytų ypatingų atvejų ir aplinkybių,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

1. Nacionalinės kompetentingos institucijos, Europos vaistų agentūra arba Komisija gali paprašyti rinkodaros leidimo turėtoją atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą pagal Direktyvos 2001/83/EB 21a straipsnio f punktą ir 22a straipsnio 1 dalies b punktą ir pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 9 straipsnio 4 dalies cc punktą ir 10a straipsnio 1 dalies b punktą, jei

a) kyla abejonių dėl tam tikrų vaisto veiksmingumo aspektų, kurias galima išspręsti tik pradėjus prekiauti vaistu;

b) atsižvelgiant į žinias apie ligą, klinikinę metodiką arba vaisto vartojimą realiomis sąlygomis akivaizdu, kad ankstesni veiksmingumo vertinimai galėtų būti iš esmės peržiūrėti.

2. Nacionalinės kompetentingos institucijos, Europos vaistų agentūra arba Komisija 1 dalį taiko tik tokiais atvejais:

a) pradinio veiksmingumo vertinimo, pagrįsto pakaitiniais parametrais, atveju, kuomet reikia patikrinti intervencijos poveikį klinikiniams rezultatams, ligos eigai arba ankstesnių veiksmingumo prielaidų patvirtinimui;

b) jei vaistai naudojami kartu su kitais vaistais, būtina gauti išsamesnių veiksmingumo duomenų, kad būtų galima pašalinti neaiškumus, neišspręstus prieš suteikiant vaistui leidimą;

c) jei yra neaiškumų dėl vaisto veiksmingumo tam tikriems pogrupiams, kurių nebuvo galima pašalinti prieš suteikiant rinkodaros leidimą ir dėl kurių reikia gauti tolesnių klinikinių įrodymų;

([1]) Byla C-221/10P *Artegodan* prieš *Komisiją*, dar nepaskelbta, 100–103 dalys.

d) jei veiksmingumas ilguoju laikotarpiu gali mažėti ir dėl to kyla abejonių, kad bus išlaikytas vaisto teigiamo pavojingumo ir naudingumo balansas;

e) jei klinikiniais tyrimais įrodytas vaisto naudingumas yra labai paveikiamas vaistą naudojant realiomis sąlygomis arba, vakcinų atveju, apsauginio poveikio veiksmingumo tyrimų nebuvo įmanoma atlikti;

f) jei dėl pasikeitusio supratimo apie ligos priežiūros standartą arba apie vaisto farmakologiją reikia papildomų jo veiksmingumo įrodymų;

g) jei atsiranda naujų konkrečių ir objektyvių mokslinių veiksnių, dėl kurių galima būtų manyti, kad ankstesni veiksmingumo vertinimai turėtų būti iš esmės peržiūrėti.

3. Nedarant poveikio 1 ir 2 dalyse nurodytoms aplinkybėms, rinkodaros leidimo turėtojas gali būti įpareigotas atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą tokiais atvejais:

a) sąlyginio rinkodaros leidimo, suteikto pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 7 dalį, atveju;

b) jei rinkodaros leidimas suteiktas išskirtinėmis aplinkybėmis pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalį arba Direktyvos 2001/83/EB 22 straipsnį ir jam taikomos tam tikros sąlygos;

c) jei rinkodaros leidimas suteiktas pažangiosios terapijos vaistui pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1394/2007 ([1]) 14 straipsnį;

d) jei vaistas vartojamas pediatrijoje pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1901/2006 ([2]) 34 straipsnio 2 dalį;

e) jei pradėta kreipimosi procedūra pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 arba 107i straipsnius arba pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį.

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2014 m. vasario 3 d.

Komisijos vardu

Pirmininkas

José Manuel BARROSO

([1]) 2007 m. lapkričio 13 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL L 324, 2007 12 10, p. 121).

([2]) 2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL L 378, 2006 12 27, p. 1).