II

(Nelegislatívne akty)

NARIADENIA

DELEGOVANÉ NARIADENIE KOMISIE (EÚ) č. 357/2014

z 3. februára 2014,

ktorým sa dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES a nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, pokiaľ ide o situácie, v ktorých sa môžu vyžadovať štúdie účinnosti po vydaní povolenia

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch ([1]), a najmä na jej článok 22b,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky ([2]), a najmä na jeho článok 10b,

keďže:

(1) Rozhodnutia o povolení liekov by sa mali udeľovať na základe objektívnych kritérií kvality, bezpečnosti a účinnosti daného lieku, aby sa zabezpečilo, že na trh sa uvádzajú a pacientom podávajú iba veľmi kvalitné lieky. Preto sa nové lieky pred získaním povolenia musia podrobiť rozsiahlym štúdiám vrátane klinických skúšok účinnosti.

(2) Podľa článku 21a písm. f) smernice 2001/83/ES a článku 9 ods. 4 písm. cc) nariadenia (ES) č. 726/2004 môže byť v určitých situáciách potrebné doplniť údaje, ktoré boli k dispozícii v čase vydania povolenia, dodatočnými informáciami o účinnosti daného lieku, aby sa reagovalo na obavy, ktoré sa nedali vyriešiť pred udelením povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa podľa článku 22a ods. 1 písm. b) smernice 2001/83/ES a článku 10a ods. 1 písm. b) nariadenia (ES) č. 726/2004 môže ukázať potreba výrazne prepracovať predchádzajúce hodnotenia účinnosti na základe informácií získaných po vydaní povolenia a vyžiadať si dodatočné potvrdzujúce údaje o účinnosti, pričom povolenie na uvedenie na trh sa zatiaľ ponechá. V oboch situáciách príslušné vnútroštátne orgány, Európska agentúra pre lieky a Komisia (ďalej len „príslušné orgány“) môžu držiteľovi povolenia na uvedenie na trh uložiť povinnosť, aby vypracoval štúdiu účinnosti po vydaní povolenia.

(3) Povinnosťou vypracovať štúdiu účinnosti po vydaní povolenia by sa mali riešiť niektoré opodstatnené vedecké obavy, ktoré by mohli priamo vplývať na ponechanie povolenia na uvedenie na trh. Nemala by slúžiť ako dôvod na predčasné vydanie povolenia na uvedenie na trh. Podľa článku 22a ods. 1 smernice 2001/83/ES a článku 10a

([1]) Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.
([2]) Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004 by sa povinnosť vypracovať takúto štúdiu mala odôvodňovať v každom prípade individuálne, berúc do úvahy vlastnosti daného lieku a dostupné údaje. Uvedená štúdia by mala príslušným orgánom a držiteľovi povolenia na uvedenie na trh poskytnúť potrebné informácie, aby sa buď doplnili pôvodné dôkazy, alebo aby sa overilo, či sa na základe nových údajov vyplývajúcich zo štúdie má povolenie na uvedenie na trh ponechať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

(4) V článku 22b smernice 2001/83/ES a článku 10b nariadenia (ES) č. 726/2004 sa Komisii udeľuje právomoc určiť situácie, v ktorých možno vyžadovať realizáciu štúdií účinnosti po vydaní povolenia. V záujme transparentnosti a právnej istoty a vzhľadom na vývoj vedeckých poznatkov je vhodné vypracovať zoznam špecifických situácií a okolností, ktoré sa môžu brať do úvahy.

(5) V rôznych terapeutických oblastiach sa ako nástroj na určenie účinnosti liekov v zisťovacích alebo overovacích klinických štúdiách používajú nepriame ukazovatele ako napríklad biomarkery alebo zmenšovanie nádorov v onkológii. Ak sa má posudzovanie na základe týchto parametrov opierať o pevný základ, mohlo by byť užitočné po vydaní povolenia zhromažďovať ďalšie údaje o účinnosti, aby sa overil vplyv intervencie na klinický výsledok alebo priebeh choroby. Môže byť tiež potrebné overiť, či celkové údaje o prežití vo fáze po udelení povolenia vyvracajú alebo potvrdzujú výsledky, ktoré poskytol nepriamy ukazovateľ.

(6) Niektoré lieky sa môžu pravidelne používať v kombinácii s inými liekmi. Hoci od žiadateľa o povolenie na uvedenie na trh sa očakáva, že účinky takýchto kombinácií preskúma v klinických štúdiách, často nie je povinné ani vhodné, aby sa pred udelením povolenia skúmali všetky možné kombinácie, na ktoré sa vo všeobecnosti vzťahuje povolenie na uvedenie na trh. Vedecké posúdenie sa môže namiesto toho čiastočne zakladať na extrapolácii existujúcich údajov. V určitých prípadoch môže byť relevantné, aby sa po vydaní povolenia pre niektoré špecifické kombinácie získali ďalšie klinické dôkazy, ak by takéto štúdie by mohli objasniť otázky, ktoré zatiaľ neboli zodpovedané. To platí najmä vtedy, ak sa takéto kombinácie používajú – alebo sa očakáva, že sa budú používať – v každodennej lekárskej praxi.

(7) V prvotných klinických štúdiách, ktoré sa uskutočňujú pred udelením povolenia na uvedenie na trh, môže byť náročné zhromaždiť dostatočne reprezentatívne zastúpenie všetkých subpopulácií, ktorým sa liek podáva. To nemusí nevyhnutne vylučovať celkovú pozitívnu vyváženosť rizika a prínosu v čase vydania povolenia. V prípade niektorých špecifických subpopulácií, u ktorých sa objavili nejasnosti, pokiaľ ide o prínos, môže byť potrebné predostrieť spoľahlivejšie dôkazy o účinnosti, a to prostredníctvom špecificky cielených klinických štúdií realizovaných po vydaní povolenia.

(8) Za normálnych okolností v rámci dohľadu po vydaní povolenia neexistuje žiadna povinnosť dlhodobého sledovania účinnosti liekov, a to ani pri liekoch povolených na liečbu chronických ochorení. V mnohých prípadoch sa účinky lieku postupne vytrácajú, čo si vyžaduje úpravu liečby. To však nemusí nevyhnutne ohroziť vyváženosť rizika lieku a jeho prínosu ani skutočnosť, že až do tohto času mu bol priznávaný priaznivý účinok. Vo výnimočných prípadoch, ak by potenciálny nedostatočný účinok mohol z dlhodobého hľadiska spôsobiť obavy, pokiaľ ide o udržanie pozitívnej vyváženosti rizika intervencie a jej prínosu, by sa mala uložiť povinnosť realizovať štúdie po vydaní povolenia. To by sa mohlo týkať inovatívnych liečebných postupov, pri ktorých sa od intervencií očakáva zmena priebehu choroby.

(9) Vo výnimočných situáciách, ak existujú jasné dôkazy, že na prínosy lieku preukázané pri náhodných kontrolovaných klinických skúšaniach majú výrazný vplyv skutočné podmienky používania, alebo ak na špecifické vedecké otázky možno najlepšie zodpovedať prostredníctvom prístupu k údajom získaným v každodennej lekárskej praxi, by sa mohla uložiť povinnosť realizovať štúdie v každodennej lekárskej praxi. Navyše niekedy nie je možné realizovať ochranné štúdie účinnosti vakcín. Aby sa získali ďalšie poznatky o schopnosti vakcíny v krátkodobom alebo dlhodobom horizonte poskytnúť ochranu, eventuálne by sa mohli použiť odhady účinnosti z výhľadových štúdií uskutočnených počas očkovacích kampaní.

(10) Počas životného cyklu povoleného lieku môže dôjsť k významnej zmene v štandardoch starostlivosti, pokiaľ ide o diagnózu, liečbu alebo prevenciu danej choroby, čo môže viesť k potrebe znovu otvoriť diskusiu o doteraz uznávanej vyváženosti rizika lieku a jeho prínosu. Európsky súdny dvor rozhodol, že ak v lekárskej obci dôjde k zmene konsenzu, pokiaľ ide o primerané kritériá hodnotenia terapeutickej účinnosti lieku, môže sa to považovať za konkrétny a objektívny faktor, ktorý môže tvoriť základ negatívneho posúdenia rizika a prínosu daného lieku ([1]). Preto môže byť na zachovanie pozitívneho posúdenia rizika a prínosu daného lieku nevyhnutné poskytnúť nové dôkazy o jeho účinnosti. Analogicky, ak sa dospeje k hlbším poznatkom o chorobe alebo o farmakologických vlastnostiach lieku, ktoré vedú k spochybneniu kritérií použitých na stanovenie účinnosti lieku v čase udelenia povolenia na uvedenie na trh, možno zvážiť ďalšie štúdie.

(11) Ak sa majú získať užitočné údaje, štúdia účinnosti po vydaní povolenia musí mať náležitú koncepciu, aby vyriešila vedecký problém, na ktorý bola určená.

(12) Príslušné orgány môžu uložiť určité povinnosti, aby sa zabezpečila alebo potvrdila účinnosť humánneho lieku, a to v kontexte podmienečného povolenia na uvedenie na trh a/alebo povolenia na uvedenie na trh, ktoré bolo udelené za mimoriadnych okolností, alebo v kontexte sporného konania začatého podľa článkov 31 a 107i smernice 2001/83/ES alebo článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Na držiteľov povolenia na uvedenie na trh v prípade lieku na inovatívnu liečbu alebo lieku na pediatrické použitie sa navyše môže vzťahovať povinnosť dodržiavať určité opatrenia na zabezpečenie sledovania účinnosti. V takomto prípade je nevyhnutné vypracovať štúdiu účinnosti po vydaní povolenia. Potreba takejto štúdie by sa mala posudzovať v kontexte uvedených postupov a nezávisle od špecifických situácií a okolností uvedených v tomto nariadení,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

1. V súlade s článkom 21a písm. f) a článkom 22a ods. 1) písm. b) smernice 2001/83/ES a článkom 9 ods. 4 písm. cc) a článkom 10a ods. 1 písm. b) nariadenia (ES) č. 726/2004 môžu príslušné vnútroštátne orgány, Európska agentúra pre lieky alebo Komisia uložiť držiteľovi povolenia na uvedenie na trh uložiť povinnosť zrealizovať štúdiu účinnosti po vydaní povolenia:

a) ak sa vyskytnú obavy ohľadom niektorých aspektov účinnosti lieku a možno ich rozptýliť až potom, ako bol liek uvedený na trh;

b) ak poznatky o chorobe, klinická metodológia alebo používanie lieku v skutočných podmienkach naznačujú, že predchádzajúce hodnotenia účinnosti by bolo treba podstatne prepracovať.

2. Príslušné vnútroštátne orgány, Európska agentúra pre lieky alebo Komisia uplatnia odsek 1 len v jednom alebo viacerých z týchto prípadov:

a) ak sa prvotné posúdenie účinnosti zakladalo na nepriamych ukazovateľoch a vyžaduje si buď overenie vplyvu intervencie na klinické výsledky, alebo priebeh ochorenia, alebo potvrdenie predchádzajúcich predpokladov o účinnosti;

b) ak sú v prípade liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s inými liekmi, potrebné ďalšie údaje o účinnosti, aby sa vysvetlili nejasnosti, ktoré neboli zohľadnené, keď sa udeľovalo povolenie pre daný liek;

c) ak sa vyskytnú nejasnosti, pokiaľ ide o účinnosť lieku u niektorých subpopulácií, ktoré sa nedali zodpovedať pred udelením povolenia na uvedenie na trh a ktoré si vyžadujú ďalšie klinické dôkazy;

([1]) Vec C-221/10P, Artegodan/Komisia, zatiaľ neuverejnené, body 100 až 103.

d) ak sa z dlhodobého hľadiska ukáže potenciálna nedostatočná účinnosť, ktorá vyvoláva obavy ohľadom zachovania pozitívnej vyváženosti rizika lieku a jeho prínosu;

e) ak na prínos lieku preukázaný pri klinických skúšaniach výrazne vplýva používanie lieku v skutočných podmienkach, alebo – v prípade vakcín – ak nebolo možné uskutočniť ochranné štúdie účinnosti;

f) ak došlo k zmene v chápaní štandardov starostlivosti v prípade choroby alebo farmakologických vlastností lieku, ktorá si vyžaduje ďalšie údaje o jeho účinnosti;

g) ak sa vyskytnú nové konkrétne a objektívne vedecké faktory, ktoré môžu viesť k zisteniu, že predchádzajúce hodnotenia účinnosti by bolo treba podstatne prepracovať.

3. Situácie uvedené v odsekoch 1 a 2 sa uplatňujú bez toho, aby bola dotknutá povinnosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh vypracovať štúdiu účinnosti po vydaní povolenia v niektorej z týchto situácií:

a) v prípade podmienečného povolenia na uvedenie na trh udeleného v súlade s článkom 14 ods. 7 nariadenia (ES) č. 726/2004;

b) v prípade povolenia na uvedenie na trh udeleného za výnimočných okolností a za predpokladu splnenia určitých podmienok v súlade s článkom 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004 alebo článkom 22 smernice 2001/83/ES;

c) v prípade povolenia na uvedenie na trh udeleného lieku na inovatívnu liečbu v súlade s článkom 14 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ([1]);

d) v prípade pediatrického použitia lieku v súlade s článkom 34 ods. 2 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ([2]);

e) v prípade sporného konania v súlade s článkami 31 alebo 107i smernice 2001/83/ES alebo článkom 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Článok 2

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 3. februára 2014

Za Komisiu

predseda

José Manuel BARROSO

([1]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121).

([2]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 o liekoch na pediatrické použitie, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie (EHS) č. 1768/92, smernica 2001/20/ES, smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1).