II

(Nezakonodajni akti)

UREDBE

DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) št. 357/2014

z dne 3. februarja 2014

o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta in Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta v zvezi z razmerami, v katerih se lahko zahteva izvedba študij učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ([1]) in zlasti člena 22b Direktive,

ob upoštevanju Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila ([2]) in zlasti člena 10b Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Sklepi o izdaji dovoljenj za promet z zdravili bi morali temeljiti na objektivnih merilih kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila, s čimer se zagotovi, da so v prometu in v uporabi le visokokakovostna zdravila. Posledično je treba pred pridobitvijo dovoljenj za nova zdravila opraviti obsežne študije, vključno s kliničnimi preskušanji učinkovitosti.

(2) V skladu s členom 21a(f) Direktive 2001/83/ES in členom 9(4)(cc) Uredbe (ES) št. 726/2004 je v določenih razmerah podatke, ki so na voljo ob izdaji dovoljenja, morda potrebno dopolniti z dodatnimi informacijami v zvezi z učinkovitostjo zdravil, da se obravnavajo vprašanja, ki jih ob izdaji dovoljenja ni bilo mogoče rešiti. Poleg tega v skladu s členom 22a(1)(b) Direktive 2001/83/ES in členom 10a(1)(b) Uredbe (ES) št. 726/2004 informacije, pridobljene po pridobitvi dovoljenja, lahko zahtevajo občutno spremembo prejšnjih ocen učinkovitosti in dodatne, potrdilne podatke o učinkovitosti, pri čemer dovoljenje za promet z zdravilom ostaja veljavno. V obeh primerih lahko nacionalni pristojni organi, Evropska agencija za zdravila in Komisija (v nadaljnjem besedilu: pristojni organi) zahtevajo, da imetnik dovoljenja za promet opravi študijo učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja.

(3) Z obveznostjo izvedbe študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja bi se odpravili določeni utemeljeni znanstveni pomisleki, ki bi lahko neposredno vplivali na ohranitev dovoljenja za promet. Ta obveznost se ne bi smela

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

uporabljati za utemeljevanje prezgodaj pridobljenih dovoljenj za promet. V skladu s členom 22a(1) Direktive 2001/83/ES in členom 10a(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 bi morala biti obveznost izvedbe takšne študije upravičena na podlagi vsakega posameznega primera, prav tako pa bi morala upoštevati lastnosti zdravila in razpoložljive podatke. Pristojnim organom in imetniku dovoljenja za promet bi morala študija zagotoviti potrebne informacije, s katerimi lahko dopolnijo prvotne dokaze ali preverijo, ali bi bilo treba dovoljenje za promet na podlagi novih podatkov, pridobljenih v študiji, ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

(4) Člen 22b Direktive 2001/83/ES in člen 10b Uredbe (ES) št. 726/2004 pooblaščata Komisijo za določanje razmer, v katerih bi lahko bile potrebne študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja. Zaradi preglednosti in pravne varnosti in glede na napredek znanstvenih spoznanj je primerno sestaviti seznam razmer in okoliščin, ki jih je morda treba upoštevati.

(5) Na različnih področjih zdravljenja se kot orodje za določanje učinkovitosti zdravil v raziskovalnih ali potrditvenih študijah uporabljajo nadomestni izidi, kot so na primer biološki označevalci ali zmanjševanje tumorja v onkologiji. Za podkrepitev ocen, ki temeljijo na navedenih izidih, je lahko pomembno, da se v obdobju po pridobitvi dovoljenja zberejo dodatni podatki o učinkovitosti, da se preveri vpliv uporabe na klinični izid ali razvoj bolezni. Prav tako bi morda bilo treba preveriti, ali so splošni podatki o preživetju v obdobju po pridobitvi dovoljenja neskladni z nadomestnimi izidi ali jih potrjujejo.

(6) Nekatera zdravila se lahko redno uporabljajo v kombinaciji z ostalimi zdravili. Čeprav se od vlagatelja vloge za dovoljenje za promet pričakuje, da v okviru kliničnih študij obravnava učinke takšnih kombinacij, pogosto ni potrebno niti primerno, da se pred pridobitvijo dovoljenja raziščejo vse možne kombinacije, ki jih na splošno pokriva dovoljenje za promet. Namesto tega lahko znanstvena ocena delno temelji na ekstrapolaciji obstoječih podatkov. V nekaterih primerih je lahko pomembno, da se po pridobitvi dovoljenja pridobijo dodatni klinični dokazi o določenih kombinacijah, če bi takšne študije lahko razjasnile negotovosti, ki še niso bile obravnavane. To zlasti velja v primerih, ko se takšne kombinacije uporabljajo ali se pričakuje, da se bodo uporabljale v vsakodnevni medicinski praksi.

(7) V ključnih kliničnih študijah, opravljenih pred izdajo dovoljenja za promet, je včasih težko pridobiti zanesljiv vzorec vseh podpopulacij, ki zdravilo uporabljajo. To nima nujno negativnega vpliva na splošno pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem v času pridobitve dovoljenja. Vendar je v določenih podpopulacijah, pri katerih so se pojavile negotovosti glede koristi, morda potrebno dodatno podkrepiti dokaze o učinkovitosti s ciljno usmerjenimi kliničnimi študijami v obdobju po pridobitvi dovoljenja.

(8) V običajnih okoliščinah ni nujno dolgoročno nadalje spremljati učinkovitosti zdravil v okviru nadzora po pridobitvi dovoljenja, kar velja tudi za zdravila, odobrena za zdravljenje kroničnih bolezni. V številnih primerih učinki zdravila sčasoma oslabijo in je potrebna ponovna opredelitev zdravljenja. Vendar ni nujno, da bi to negativno vplivalo na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila ter oceno koristnih učinkov, ki so se do takrat pokazali. Študije po pridobitvi dovoljenja bi morale biti obvezne v izjemnih primerih, ko obstaja možnost, da bi se zaradi premajhne učinkovitosti v daljšem obdobju pojavili pomisleki glede vzdrževanja pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem uporabe. To bi lahko veljalo za inovativne oblike zdravljenja, s katerimi naj bi spremenili potek bolezni.

(9) Študije v vsakodnevni medicinski praksi bi se lahko zahtevale v izjemnih primerih, ko obstajajo jasni dokazi, da na korist zdravila, ki se je pokazala v naključnih nadzorovanih kliničnih preskusih, bistveno vplivajo stvarni pogoji uporabe, ali v primerih specifičnih znanstvenih pomislekov, ki jih je najbolje raziskati na podlagi podatkov, zbranih v vsakodnevni medicinski praksi. Poleg tega študije varovalne učinkovitosti cepiv niso vedno izvedljive. Namesto tega bi se lahko uporabile ocene učinkovitosti iz prospektivnih raziskav, opravljenih med akcijami cepljenja v obdobju po pridobitvi dovoljenja, da se pridobijo dodatne informacije o kratkoročnih in dolgoročnih varovalnih lastnostih cepiva.

(10) Med življenjskim ciklom zdravila z dovoljenjem za promet lahko pride do bistvenih sprememb v standardnem načinu postavljanja diagnoz, zdravljenja ali preprečevanja bolezni, zaradi katerih je treba ponovno razpravljati o vzpostavljenem razmerju med koristjo in tveganjem zdravila. Sodišče Evropske unije je odločilo, da je spremenjeno soglasje znotraj medicinske skupnosti glede primernih meril za ocenjevanje terapevtske učinkovitosti zdravila lahko konkreten in objektiven dejavnik, ki je lahko podlaga za negativno oceno razmerja med koristjo in tveganjem zadevnega zdravila ([1]). Zato bi morda bilo treba zagotoviti nove dokaze o učinkovitosti zdravila, na podlagi katerih bi se ohranila pozitivna ocena razmerja med koristjo in tveganjem. Prav tako bi bilo morda treba razmisliti o dodatnih študijah, če so zaradi boljšega razumevanja bolezni ali farmakologije zdravila merila za določanje učinkovitosti iz časa, ko je bilo dovoljenje za promet izdano, postala vprašljiva.

(11) Za pridobitev pomembnih podatkov je treba zagotoviti, da je študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja primerno zasnovana za razrešitev znanstvenih vprašanj, ki jih namerava obravnavati.

(12) Pristojni organi lahko naložijo obveznosti za zagotavljanje ali potrjevanje učinkovitosti zdravil za uporabo v humani medicini v okviru pogojnega dovoljenja za promet in/ali dovoljenja za promet, izdanega pod izjemnimi okoliščinami, ali po izvedenem postopku napotitve v skladu s členoma 31 in 107i Direktive 2001/83/ES ali členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Poleg tega bodo imetniki dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje ali z zdravili za pediatrično uporabo morda morali izvajati določene ukrepe za zagotovitev nadaljnjega spremljanja učinkovitosti. Zato bo treba izvesti študijo učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja. Potrebo po takšni študiji bi bilo treba oceniti v okviru navedenih postopkov in neodvisno od specifičnih razmer in okoliščin iz te uredbe –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

Člen 1

1. Nacionalni pristojni organi, Evropska agencija za zdravila ali Komisija lahko od imetnika dovoljenja za promet zahtevajo izvedbo študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja v skladu s členom 21a(f) in členom 22a(1)(b) Direktive 2001/83/ES ter členoma 9(4)(cc) in 10a(1)(b) Uredbe (ES) št. 726/2004:

(a) če se pojavijo pomisleki glede nekaterih vidikov učinkovitosti zdravila, ki se lahko razrešijo šele po tem, ko je bilo zdravilo dano v promet;

(b) če razumevanje bolezni, klinična metodologija ali uporaba zdravila v stvarnih pogojih pokažejo, da bo morda potrebna korenita sprememba predhodnih ocen učinkovitosti.

2. Nacionalni pristojni organi, Evropska agencija za zdravila ali Komisija odstavek 1 uporabljajo samo v naslednjih primerih:

(a) prvotna ocena učinkovitosti temelji na nadomestnih izidih, zato je treba preveriti vpliv uporabe na klinični rezultat ali razvoj bolezni ali potrditi prvotne ocene učinkovitosti;

(b) pri zdravilih, ki se uporabljajo v kombinaciji z ostalimi zdravili, so potrebni dodatni podatki o učinkovitosti, da se razjasnijo negotovosti, ki ob izdaji dovoljenja za promet niso bile obravnavane;

(c) negotovosti v zvezi z učinkovitostjo zdravila v določenih podpopulacijah, ki niso bile razjasnjene pred pridobitvijo dovoljenja za promet in zahtevajo dodatne klinične dokaze;

([1]) Zadeva C-221/10P, Artegodan proti Komisiji, še ni objavljena, točke 100–103.

(d) možnost dolgoročno premajhne učinkovitosti, zaradi katere se pojavijo pomisleki glede vzdrževanja pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem zdravila;

(e) na koristi zdravila, ki so se pokazale pri kliničnem preskušanju, bistveno vpliva uporaba zdravila v stvarnih pogojih ali pa, v primeru cepiv, študije varovalne učinkovitosti niso bile izvedljive;

(f) sprememba standardnega načina razumevanja bolezni ali farmakologije zdravila, ki zahteva dodatne dokaze o učinkovitosti zdravila;

(g) novi konkretni in objektivni znanstveni dejavniki, na podlagi katerih bi se lahko sklepalo, da je morda potrebna korenita sprememba predhodnih ocen učinkovitosti.

3. Primeri iz odstavkov 1 in 2 ne posegajo v obveznost imetnika dovoljenja za promet, da izvede študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja v naslednjih primerih:

(a) pogojno dovoljenje za promet v skladu s členom 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004;

(b) dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju določenih pogojev v skladu s členom 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004 ali členom 22 Direktive 2001/83/ES;

(c) dovoljenje za promet z zdravili za napredno zdravljenje v skladu s členom 14 Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta ([1]);

(d) pediatrična uporaba zdravila v skladu s členom 34(2) Uredbe (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta ([2]);

(e) postopek napotitve v skladu s členom 31 ali 107i Direktive 2001/83/ES ali členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Člen 2

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 3. februarja 2014

Za Komisijo

Predsednik

José Manuel BARROSO

([1]) Uredba (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 324, 10.12.2007, str. 121).

([2]) Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1).