Ez a dokumentum kizárólag tájékoztató jellegű, az intézmények semmiféle felelősséget nem vállalnak a tartalmáért

►**B** **A BIZOTTSÁG 357/2014/EU FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE**

(2014. február 3.)

a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek és a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálatok előírását indokolttá tevő esetek tekintetében történő kiegészítéséről

(EGT-vonatkozású szöveg)

(HL L 107., 2014.4.10., 1. o.)

Helyesbítette:

►**C1** Helyesbítés, HL L 172., 2014.6.12., 60. o. (357/2014/EU)

▼B

A BIZOTTSÁG 357/2014/EU FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE

(2014. február 3.)

a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek és a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálatok előírását indokolttá tevő esetek tekintetében történő kiegészítéséről

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre [1] és különösen annak 22b. cikkére,

tekintettel az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló, 2004. március 31-i 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletre [2] és különösen annak 10b. cikkére,

mivel:

(1) A gyógyszerek jóváhagyására vonatkozó határozatokat az adott gyógyszer objektív minőségi, biztonsági és hatásossági kritériumai alapján kell meghozni annak biztosítása érdekében, hogy csak kiváló minőségű gyógyszereket hozzanak forgalomba és alkalmazzanak a betegek kezelésére. Következésképp az új gyógyszereket az engedélyezés előtt kiterjedt vizsgálatoknak, köztük klinikai hatásossági vizsgálatoknak kell alávetni.

(2) A 2001/83/EK irányelv 21a. cikkének f) pontja, valamint a 726/2004/EK rendelet 9. cikke (4) bekezdésének cc) pontja értelmében a forgalombahozatali engedély megadásakor rendelkezésre álló, a gyógyszer hatásosságára vonatkozó adatokat meghatározott esetekben további információkkal kell kiegészíteni a forgalomba hozatal időpontjában még megválaszolatlan aggályok eloszlatása érdekében. Továbbá a 2001/83/EK irányelv 22a. cikke (1) bekezdésének b) pontja, valamint a 726/2004/EK rendelet 10a. cikke (1) bekezdésének b) pontja értelmében az engedélyezés után rendelkezésre álló információk alapján a hatásosságra vonatkozó korábbi értékelést adott esetben jelentősen felül kell vizsgálni, miközben a forgalombahozatali engedély érvényben marad. A tagállami illetékes hatóságok, az Európai Gyógyszerügynökség és a Bizottság (a továbbiakban: illetékes hatóságok) mindkét esetben előírhatják, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot végezzen.

[1] HL L 311., 2001.11.28., 67. o.
[2] HL L 136., 2004.4.30., 1. o.

▼B

(3) Az előírt, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatnak olyan megalapozott tudományos aggályokkal kell foglalkoznia, amelyek közvetlen hatással lehetnek a forgalombahozatali engedély érvényben tartására. A vizsgálat előírása nem indokolhatja a forgalombahozatali engedély túl korai kibocsátását. A 2001/83/EK irányelv 22a. cikke (1) bekezdésének, valamint a 726/2004/EK rendelet 10a. cikke (1) bekezdésének megfelelően az ilyen vizsgálatokat eseti alapon megindokolva, a gyógyszer tulajdonságait és a rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve kell előírni. A vizsgálat alapján az illetékes hatóságok és a forgalombahozatali engedély jogosultja hozzájutnak az ahhoz szükséges információkhoz, hogy az elsődleges adatokat vagy kiegészítsék, vagy ellenőrizzék, hogy a forgalombahozatali engedélyt a vizsgálat eredményeként kapott új adatok alapján változtatás nélkül fenn kell tartani, módosítani kell, fel kell függeszteni vagy vissza kell vonni.

(4) A 2001/83/EK irányelv 22b. cikke és a 726/2004/EK rendelet 10b. cikke felhatalmazza a Bizottságot, hogy meghatározza azokat az eseteket, amelyekben engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot lehet előírni. Az átláthatóság és a jogbiztonság érdekében, valamit az új tudományos fejleményekre tekintettel helyénvaló felsorolni azokat a meghatározott eseteket és körülményeket, amelyeket figyelembe lehet venni.

(5) A feltáró vagy megerősítő klinikai kutatások eszközeként a gyógyszerhatásosság meghatározására számos különböző terápiás területen alkalmaznak kiegészítő végpontokat, például biomarkereket vagy a tumorméret változását az onkológiában. Az e végpontokon alapuló értékelés alátámasztására fontos lehet az engedélyezés utáni időszakban további hatásossági adatokat generálni a beavatkozás hatásának vizsgálata céljából a betegség lefolyására vagy a klinikai eredményre. Szükséges lehet annak ellenőrzése is, hogy az engedélyezés utáni időszakban a túlélési adatok a kiegészítő végpontok eredményétől eltérnek-e, vagy azt megerősítik.

(6) Egyes gyógyszereket rendszeresen alkalmazhatnak más gyógyszerekkel kombinálva. Noha a forgalombahozatali engedély kérelmezőjének az ilyen kombinációk hatásaira vonatkozóan klinikai vizsgálatokat kell végeznie, ezeket gyakran nem követelik meg, vagy a forgalombahozatali engedély által lefedett összes lehetséges kombináció kimerítő vizsgálata nem megoldható az engedélyezés előtt. Ehelyett a tudományos értékelést részben a meglévő adatok extrapolációjára lehet alapozni. Bizonyos esetekben fontos lehet további klinikai bizonyítékot szerezni a meghatározott gyógyszerkombinációkra vonatkozóan az engedélyezés utáni időszakban, ha az ilyen vizsgálatok még megválaszolatlan aggályokat oszlatnak el. Ez különösen releváns, ha az adott kombinációkat a mindennapi orvosi gyakorlatban alkalmazzák vagy tervezik alkalmazni.

(7) A forgalombahozatali engedély megadása előtt végzett kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban nehéz lehet megfelelően reprezentálni valamennyi különböző, a gyógyszert várhatóan felhasználó alpopulációt. Ez azonban nem feltétlenül jelenti akadályát egy általában kedvező előny/kockázat viszonynak az engedély időpontjában. Ugyanakkor meghatározott alpopulációk esetében, amelyeknél az előnyök tekintetében bizonytalanság vetődik fel, a hatásosságot bizonyító adatok további alátámasztására lehet szükség az engedélyezés utáni időszakban végzett, specifikusan célzott klinikai vizsgálatok által.

▼B

(8) Rendes körülmények között az engedélyezést követő felügyelet keretében nincsenek kötelező követelmények a gyógyszerek hatásosságának hosszú távú nyomon követésére vonatkozóan, még a krónikus betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek esetében sem. Sok esetben a gyógyszer hatásai idővel gyengülnek, ami a terápia újratervezését teszi szükségessé. Ez azonban nem feltétlenül érinti a gyógyszer előny/kockázat viszonyát és az adott időpontig kifejtett jótékony hatására vonatkozó értékelést. Kivételes esetekben, amennyiben a hatásosság hosszú távon mutatkozó esetleges hiánya aggályokat vet fel a beavatkozás pozitív előny/kockázat viszonyának fenntartását illetően, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot kell előírni. Ilyen lehet például azon innovatív terápiák esete, ahol a beavatkozások a betegség lefolyását hivatottak megváltoztatni.

(9) Kivételes helyzetekben a mindennapi orvosi gyakorlatra irányuló vizsgálatot lehet előírni, amennyiben egyértelmű bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a gyógyszer randomizált kontrollcsoportos klinikai vizsgálata által kimutatott előnyeit a valós felhasználási körülmények szignifikáns mértékben befolyásolják, vagy amennyiben egy bizonyos tudományosan indokolt aggályt a legjobban a mindennapi orvosi gyakorlat során gyűjtött adatokhoz való hozzáféréssel lehet vizsgálni. Ezenkívül a vakcinák védelmi hatékonyságára vonatkozó vizsgálatok nem mindig megvalósíthatóak. Helyettük az engedélyezés utáni védőoltási kampányok alatt folytatott előretekintő tanulmányok útján lehetne a hatásosságra vonatkozó becsléseket végezni további ismeretek szerzése érdekében arról, hogy a vakcina milyen mértékben képes rövid vagy hosszú távú védelmet nyújtani.

(10) Egy gyógyszer életciklusa során jelentős változás következhet be egy betegség diagnosztizálásának, kezelésének, vagy megelőzésének alapnormáiban, ami a gyógyszer megállapított előny/kockázat viszonyának újraértékelését teszi szükségessé. Az Európai Bíróság kimondta, hogy az orvosi közösségben egy gyógyszer terápiás hatásosságának megfelelő értékelési kritériumaira vonatkozó konszenzus megváltozása olyan konkrét és objektív tényezőnek minősülhet, amely alapján a termék előny-kockázat értékelésének eredménye kedvezőtlen eredményt hozhat ([1]). Ezért a kedvező előny-kockázat értékelés fenntartása érdekében szükséges lehet új bizonyítékokat szolgáltatni a gyógyszer hatásosságával kapcsolatban. Hasonlóképpen, ha egy betegség jobb megértése, vagy új farmakológiai ismeretek megkérdőjelezik a forgalombahozatali engedély megadásakor a gyógyszer hatásosságának megállapításához használt kritériumokat, mérlegelni lehet kiegészítő vizsgálatok előírását.

(11) Ahhoz, hogy használható adatok álljanak rendelkezésre, az engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot úgy kell megtervezni, hogy a megfelelő tudományos kérdésre adjon választ.

([1]) C-221/10P sz. *Artegodan* kontra *Bizottság* ügy, (még nem tették közzé) 100–103. pont

▼B

(12) Az illetékes hatóságok a feltételekhez kötött és/vagy különleges körülmények között megadott forgalomabahozatali engedély, illetve a 2001/83/EK irányelv 31. és 107i. cikke, vagy a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás eredményeképp megadott forgalombahozatali engedélyek esetében előírhatják az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatásosságának igazolását vagy megerősítését. Továbbá a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények vagy a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyei jogosultjainak bizonyos, a gyógyszerek hatásosságának nyomon követését biztosító intézkedéseknek is eleget kell tenniük. Következésképp engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot kell végezniük. Az ilyen vizsgálatok szükségességét az említett eljárások keretében és az e rendeletben meghatározott konkrét helyzetektől és körülményektől függetlenül kell értékelni,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

(1) A tagállami illetékes hatóságok, az Európai Gyógyszerügynökség és a Bizottság előírhatják, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot végezzen a 2001/83/EK irányelv 21a. cikke f) pontjának és 22a. cikke (1) bekezdése b) pontjának, valamint a 726/2004/EK rendelet 9. cikke (4) bekezdése cc) pontjának és 10a. cikke (1) bekezdése b) pontjának megfelelően, amennyiben

a) a gyógyszer hatásosságának valamely aspektusával kapcsolatban olyan aggály merül fel, amelyet csak a gyógyszer forgalomba hozatala után lehet eloszlatni;

b) egy betegség jobb megértése, a klinikai módszertan, vagy a gyógyszer valós felhasználási körülményei arra utalnak, hogy a hatásosságra vonatkozó korábbi értékeléseket jelentős mértékben felül kell vizsgálni.

(2) A tagállami illetékes hatóságok, az Európai Gyógyszerügynökség, vagy a Bizottság csak akkor alkalmazza az (1) bekezdésben foglaltakat, ha legalább a következő esetek egyike fennáll:

a) az elsődleges hatásossági vizsgálat kiegészítő végpontokon alapul, ezért ellenőrizni kell a beavatkozás hatását a betegség lefolyására vagy a klinikai eredményre, vagy meg kell erősíteni a hatásosságra vonatkozó korábbi feltevéseket;

b) a más gyógyszerekkel kombinálva alkalmazott gyógyszerek esetében további hatásossági adatok szükségesek azoknak a biztonytalanságoknak a tisztázására, amelyek a gyógyszer engedélyezésének időpontjában megválaszolatlanul maradtak;

c) a gyógyszer hatásosságával kapcsolatban bizonyos alpopulációk tekintetében bizonytalanságok állnak fenn, amelyeket a forgalomba hozatal engedélyezése előtt nem oszlattak el, és további klinikai bizonyítékot igényelnek;

▼B

d) a gyógyszer hatásosságának hosszú távú hiánya a gyógyszer pozitív előny/kockázat viszonyának fenntartását illetően aggályokat vet fel;

e) a gyógyszer klinikai vizsgálatok által kimutatott előnyeit a valós felhasználási körülmények szignifikáns mértékben befolyásolják, vagy a vakcinák esetében a védelmi hatékonyságra vonatkozó vizsgálatok nem voltak megvalósíthatóak;

f) jelentős változás következett be egy betegség kezelésének, vagy egy gyógyszer farmakológiájának normáiban, ezért kiegészítő bizonyítékokat kell szolgáltatni a gyógyszer hatásosságával kapcsolatban;

g) új konkrét és objektív tudományos adatok alapján megállapítható, hogy a hatásosságra vonatkozó korábbi értékeléseket jelentős mértékben felül kell vizsgálni.

(3) Az (1) és (2) bekezdésben meghatározott esetek nem érintik a forgalombahozatali engedély jogosultjára róható azon kötelezettséget, miszerint a következő helyzetek bármelyikével összefüggésben engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot kell végeznie:

a) a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint, különleges kötelezettségekhez kötötten megadott forgalomabahozatali engedély;

b) a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése és a 2001/83/EK irányelv 22. cikke szerinti, kivételes körülmények között és bizonyos feltételek mellett megadott forgalombahozatali engedély;

c) az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet [1] 14. cikke szerint megadott, fejlett terápiás gyógyszerkészítményre vonatkozó forgalombahozatali engedély;

d) egy gyógyszer gyermekgyógyászati felhasználása az 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet [2] 34. cikkének (2) bekezdése szerint;

e) a 2001/83/EK irányelv 31. vagy 107i. cikke, vagy a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárás.

2. cikk

►C1 Ez a rendelet ◄ az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

[1] Az Európai Parlament és a Tanács 2007. november 13-i 1394/2007/EK rendelete a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról (HL L 324., 2007.12.10., 121. o.).

[2] Az Európai Parlament és a Tanács 2006. december 12-i 1901/2006/EK rendelete a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról (HL L 378., 2006.12.27., 1. o.).