

II

(Akty o charakterze nieustawodawczym)

ROZPORZĄDZENIA

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE) NR 357/2014

z dnia 3 lutego 2014 r.

uzupełniająca dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do sytuacji, w których mogą być wymagane badania dotyczące skuteczności po wydaniu pozwolenia

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹⁾, w szczególności jej art. 22b,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków ⁽²⁾, w szczególności jego art. 10b,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Decyzje o wydaniu pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych powinny być podejmowane w oparciu o obiektywne kryteria jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu leczniczego, tak aby tylko produkty lecznicze wysokiej jakości były wprowadzane do obrotu i podawane pacjentom. W rezultacie nowe produkty lecznicze muszą zostać poddane wszechstronnym badaniom, w tym badaniom skuteczności klinicznej, zanim zostaną dopuszczone do obrotu.
- (2) Zgodnie z art. 21a lit. f) dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 9 ust. 4 lit. cc) rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w szczególnych sytuacjach może być konieczne uzupełnienie danych dostępnych w momencie wydania pozwolenia o dodatkowe informacje dotyczące skuteczności produktu leczniczego, aby rozwiązać wątpliwości, których nie można było wyjaśnić przed przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, zgodnie z art. 22a ust. 1 lit. b) dyrektywy 2001/83/WE i art. 10a ust. 1 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w wyniku dodatkowych informacji uzyskanych po udzieleniu pozwolenia może zająć konieczność wprowadzenia istotnych zmian do poprzednich ocen skuteczności oraz uzyskania dodatkowych informacji potwierdzających dotyczących skuteczności, podczas gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje utrzymane. W obu przypadkach właściwe organy krajowe, Europejska Agencja Leków i Komisja (zwane dalej „właściwymi organami”) mogą zobowiązać posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia.
- (3) Obowiązek przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia powinien rozwiązać niektóre naukowo uzasadnione wątpliwości, które mogłyby mieć bezpośredni wpływ na utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Nie powinien on być wykorzystywany jako uzasadnienie przedwczesnego wydawania

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zgodnie z art. 22a ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10a ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 obowiązek przeprowadzenia takiego badania powinien być uzasadniany indywidualnie dla każdego przypadku, biorąc pod uwagę właściwości produktu leczniczego oraz dostępne dane. Analiza powinna dostarczyć właściwym organom i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informacji niezbędnych do uzupełnienia pierwotnych dowodów lub do zweryfikowania, czy na podstawie nowych danych wynikających z badań pozwolenie to powinno zostać utrzymane w formie, w jakiej zostało przyznane, czy zostać zmienione, zawieszono lub cofnięte.

- (4) Artykuł 22b dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10b rozporządzenia (WE) nr 726/2004 upoważniają Komisję do określenia sytuacji, w których mogą być wymagane badania dotyczące skuteczności po wydaniu pozwolenia. Dla zapewnienia przejrzystości i pewności prawa oraz w świetle rozwoju wiedzy naukowej należy sporządzić wykaz konkretnych sytuacji i okoliczności, które mogłyby być rozpatrywane w tym kontekście.
- (5) W różnych obszarach terapeutycznych wykorzystuje się zastępcze punkty końcowe, takie jak biomarkery lub zmniejszanie się guzów nowotworowych w onkologii, jako narzędzie służące określaniu skuteczności produktów leczniczych we wstępnych lub potwierdzających badaniach klinicznych. Aby uzasadnić ocenę opartą na wspomnianych punktach końcowych, istotne może być uzyskanie dalszych danych dotyczących skuteczności w fazie po wydaniu pozwolenia w celu zweryfikowania wpływu interwencji na wyniki kliniczne lub postęp choroby. Konieczne może być także sprawdzenie, czy dane o przeżyciu całkowitym w fazie po wydaniu pozwolenia potwierdzają wynik zastępczego punktu końcowego, czy są z nim niezgodne.
- (6) Może się zdarzyć, że niektóre produkty lecznicze będą stosowane regularnie w połączeniu z innymi produktami leczniczymi. Podczas gdy od wnioskującego o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oczekuje się, że w badaniach klinicznych weźmie pod uwagę skutki takich połączeń leków, często nie jest ani wymagane, ani właściwe, aby przed udzieleniem pozwolenia badać w sposób wyczerpujący wszystkie możliwe połączenia objęte ogólnymi warunkami przyszłego pozwolenia. Zamiast tego ocena naukowa może być oparta częściowo na ekstrapolacji istniejących danych. W niektórych przypadkach istotne może być uzyskanie, już po wydaniu pozwolenia, dalszych dowodów klinicznych dla określonych połączeń leków, jeżeli takie badania pozwoliłyby na wyjaśnienie pewnych wątpliwości, które wcześniej nie zostały rozstrzygnięte. Dotyczy to w szczególności sytuacji, gdy takie połączenia leków są stosowane lub mają być stosowane w codziennej praktyce medycznej.
- (7) W rozstrzygających badaniach klinicznych przeprowadzanych przed udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskanie solidnej reprezentacji wszystkich poszczególnych subpopulacji, którym podaje się produkt leczniczy, może być trudne. Niekoniecznie musi to wykluczać ogólny pozytywny stosunek korzyści do ryzyka przy wydawaniu pozwolenia. Jednakże w przypadku niektórych specyficznych subpopulacji, w odniesieniu do których pojawiły się wątpliwości co do korzyści, konieczne może być dalsze udowadnianie skuteczności w drodze badań klinicznych na specjalnej grupie docelowej na etapie po wydaniu pozwolenia.
- (8) W normalnych okolicznościach nie istnieje obowiązkowy wymóg długofalowego monitoringu skuteczności produktów leczniczych w ramach nadzoru po wydaniu pozwolenia, nawet w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych w celu leczenia chorób przewlekłych. W wielu przypadkach skutki danego produktu leczniczego z czasem słabną, co wymaga ponownego zdefiniowania terapii. Nie musi to jednak wpływać negatywnie na stosunek korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego ani na ocenę korzystnego wpływu uzyskanego do danego momentu. Wyjątkowo obowiązek przeprowadzenia badania po wydaniu pozwolenia powinien być nakładany w przypadkach, gdy potencjalny brak skuteczności w dłuższej perspektywie mógłby budzić wątpliwości co do utrzymania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla danej interwencji. Mogłoby tak być w przypadku innowacyjnych terapii, w których interwencje mają zmodyfikować przebieg choroby.
- (9) W wyjątkowych sytuacjach można zażądać prowadzenia badań w codziennej praktyce medycznej — w przypadku gdy istnieją wyraźne dowody na to, że na korzyści z danego produktu leczniczego wykazane w drodze randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w znacznym stopniu wpływają rzeczywiste warunki stosowania lub w przypadku gdy konkretny problem naukowy najłatwiej zbadać poprzez dostęp do danych zgromadzonych w codziennej praktyce medycznej. Ponadto badania skuteczności ochronnej szczepionek nie zawsze są wykonalne. Alternatywnie, szacunki skuteczności uzyskane w czasie badań prospektywnych przeprowadzanych podczas kampanii szczepień po uzyskaniu pozwolenia mogłyby zostać wykorzystane do zdobycia dalszej wiedzy na temat możliwości nabycia ochrony dzięki szczepionce w perspektywie krótko- lub długoterminowej.

- (10) W trakcie cyklu życia produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu może zajść znaczna zmiana w standardach opieki odnośnie do diagnozowania, leczenia chorób lub zapobiegania im, co wywołuje potrzebę ponownego podjęcia dyskusji na temat ustalonego stosunku korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego. Europejski Trybunał Sprawiedliwości orzekł, że zmieniony konsensus w środowisku medycznym dotyczący odpowiednich kryteriów oceny skuteczności terapeutycznej danego produktu leczniczego może stać się konkretnym i obiektywnym czynnikiem mogącym stanowić podstawę dla dokonania negatywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do tego produktu (¹). Konieczne może zatem okazać się dostarczenie nowych dowodów dotyczących skuteczności produktu leczniczego, aby utrzymać pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Podobnie, jeśli lepsze rozumienie choroby lub farmakologii produktu leczniczego podało w wątpliwość kryteria stosowane do stwierdzenia skuteczności produktu leczniczego w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, można rozważyć dodatkowe badania.
- (11) Aby uzyskać odpowiednie dane, konieczne jest zapewnienie, że badanie dotyczące skuteczności po wydaniu pozwolenia jest właściwie zaprojektowane, tak aby osiągnąć zamierzony cel naukowy.
- (12) Właściwe organy mogą nałożyć obowiązki, aby zapewnić lub potwierdzić skuteczność produktu leczniczego stosowanego u ludzi w kontekście warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostało przyznane z zastrzeżeniem wyjątkowych okoliczności lub w wyniku procedury wyjaśniającej wszczętej zgodnie z art. 31 i 107i dyrektywy 2001/83/WE lub art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Ponadto posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej lub produktu leczniczego stosowanego w pediatrii mogą być zobowiązani do zapewnienia zgodności z określonymi środkami, aby umożliwić kontynuowanie badań skuteczności. W związku z tym konieczne jest przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia. Potrzeba przeprowadzenia takich badań powinna być oceniona w kontekście wspomnianych procedur i niezależnie od specyficznych sytuacji i okoliczności określonych w niniejszym rozporządzeniu,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

1. Właściwe organy krajowe, Europejska Agencja Leków lub Komisja mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia zgodnie z art. 21a lit. f) i art. 22a ust. 1 lit. b) dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 9 ust. 4 lit. cc) i art. 10a ust. 1 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 726/2004:
- a) jeżeli pojawiły się wątpliwości dotyczące niektórych aspektów skuteczności produktu leczniczego i można je rozwiązać dopiero po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu;
 - b) jeżeli rozumienie choroby, metodologia badań klinicznych lub stosowanie produktu leczniczego w rzeczywistych warunkach wskazują, że może zajść konieczność wprowadzenia istotnych zmian do poprzednich ocen skuteczności.
2. Właściwe organy krajowe, Europejska Agencja Leków lub Komisja stosują ust. 1 tylko w przypadku zaistnienia jednej lub kilku z następujących sytuacji:
- a) wstępna ocena skuteczności, która opiera się na zastępczych punktach końcowych, co wymaga weryfikacji wpływu interwencji na wyniki kliniczne lub postępy choroby, bądź potwierdzenia poprzednich założeń dotyczących skuteczności;
 - b) w przypadku produktów leczniczych, które są stosowane w połączeniu z innymi produktami leczniczymi — potrzeba uzyskania dalszych danych dotyczących skuteczności w celu wyjaśnienia wątpliwości, które nie zostały rozstrzygnięte w momencie dopuszczania produktu leczniczego do obrotu.
 - c) wątpliwości co do skuteczności produktu leczniczego w niektórych subpopulacjach, które nie mogły zostać rozstrzygnięte przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i które wymagają dalszych dowodów klinicznych;

(¹) Sprawa C-221/10P Artgedan przeciwko Komisji, dotychczas nieopublikowana, pkt 100–103.

- d) potencjalny brak skuteczności w perspektywie długoterminowej, który wzbudza obawy co do utrzymania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego;
 - e) na korzyści produktu leczniczego wykazane w badaniach klinicznych poważny wpływ ma stosowanie produktu leczniczego w rzeczywistych warunkach, lub — w przypadku szczepionek — nie były wykonalne badania skuteczności ochronnej;
 - f) zmiana rozumienia standardów opieki w odniesieniu do określonej choroby lub farmakologii produktu leczniczego, która wymaga dodatkowych dowodów na jego skuteczność;
 - g) nowe konkretne i obiektywne czynniki naukowe, które mogą stanowić podstawę do stwierdzenia, że poprzednie oceny skuteczności mogły ulec istotnej zmianie.
3. Sytuacje określone w ust. 1 i 2 pozostają bez uszczerbku dla nałożenia na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązku przeprowadzenia badania dotyczącego skuteczności po wydaniu pozwolenia w kontekście jednej z poniższych sytuacji:
- a) warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004;
 - b) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane w wyjątkowych okolicznościach i z zastrzeżeniem określonych warunków zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 lub art. 22 dyrektywy 2001/83/WE;
 - c) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej zgodnie z art. 14 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾;
 - d) stosowanie produktu leczniczego w pediatrii zgodnie z art. 34 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾;
 - e) procedura wyjaśniająca wszczęta zgodnie z art. 31 lub 107i dyrektywy 2001/83/WE lub art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Artykuł 2

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 3 lutego 2014 r.

W imieniu Komisji
José Manuel BARROSO
Przewodniczący

⁽¹⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 324 z 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1).