

II

(Незаконодателни актове)

РЕГЛАМЕНТИ

ДЕЛЕГИРАН РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 357/2014 НА КОМИСИЯТА

от 3 февруари 2014 година

за допълване на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета и Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на случаите, в които може да се наложи изискване за провеждане на проучвания за ефикасност след получаване на разрешение за търговия

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба ⁽¹⁾, и по-специално член 22б от нея,

като взе предвид Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата ⁽²⁾, и по-специално член 10б от него,

като има предвид, че:

- (1) Решенията за предоставяне на разрешения за лекарствени продукти следва да се вземат въз основа на обективни критерии за качество, безопасност и ефикасност на съответните лекарствени продукти, за да се гарантира, че на пазара се предлагат и на пациентите се прилагат само лекарствени продукти с високо качество. Следователно новите лекарствени продукти трябва да бъдат обект на задълбочени проучвания, включително клинични изпитвания за ефикасност преди разрешаването им.
- (2) Съгласно член 21а, буква е) от Директива 2001/83/ЕО и член 9, параграф 4, буква вв) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определени случаи може да бъде необходимо наличните към момента на предоставяне на разрешението данни да бъдат допълнени с информация относно ефикасността на лекарствения продукт във връзка с опасения, чието отстраняване не е било възможно преди предоставянето на разрешението за търговия. Освен това в съответствие с член 22а, параграф 1, буква б) от Директива 2001/83/ЕО и член 10а, параграф 1, буква б) от Регламент (ЕО) № 726/2004 наличието на нова информация, получена след като разрешението е предоставено, може да наложи основно преразглеждане на предходните оценки на ефикасността, както и привеждане на допълнителни потвърждаващи ефикасността данни, като в същото време разрешението за търговия се запазва. И в двата случая националните компетентни органи, Европейската агенция по лекарствата и Комисията (наричани по-нататък „компетентните органи“) могат да изискат от титуляря на разрешението за търговия да проведе проучване за ефикасност след получаване на разрешението.
- (3) Задължението за провеждане на такова проучване следва да бъде продиктувано от наличието на аргументирани опасения от научно естество, които могат да имат пряко отношение към запазването на разрешението за търговия. Това задължение не следва да бъде използвано като основание за по-ранно предоставяне на разрешение за

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

⁽²⁾ ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

търговия. Съгласно член 22а, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО и член 10а, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004 задължението за провеждане на подобно проучване следва да се обоснове поотделно за всеки конкретен случай, като се вземат предвид характеристиките на лекарствения продукт и наличните данни. Проучването следва да осигури на компетентните органи и на титуляря на разрешението за търговия необходимата информация с цел или да се допълнят първоначално представените данни, или да се провери дали разрешението за търговия следва да се запази в първоначалния си вид, да се промени действието му, временно да се спре или да се отмени въз основа на новите данни от проучването.

- (4) С разпоредбите на член 22б от Директива 2001/83/ЕО и член 10б от Регламент (ЕО) № 726/2004 Комисията се оправомощава да определи случаите, в които може да бъде наложено изискване за провеждане на проучвания за ефикасност след получаването на разрешение. В интерес на прозрачността и правната сигурност, както и с оглед на развитието на научните познания е целесъобразно да се изготви списък на конкретните случаи и обстоятелства, които биха могли да се вземат под внимание.
- (5) В различни терапевтични области като начин за определяне на ефикасността на лекарствените продукти при клинични изследвания за проучване или потвърждаване на резултати се използват алтернативни крайни точки за ефикасност, като например биомаркери или намаляване на размера на туморите при онкологичните заболявания. За обосноваването на оценката въз основа на тези алтернативни крайни точки за ефикасност може да са необходими допълнителни данни относно ефикасността, събрани след предоставянето на разрешението, с цел да се провери въздействието на конкретната интервенция върху клиничните резултати или развитието на заболяването. Може да е необходимо също така да се провери дали данните за преживяемостта по време на периода след предоставянето на разрешението опровергават или, напротив, потвърждават резултатите, установени въз основа на алтернативните крайни точки за ефикасност.
- (6) Някои лекарствени продукти редовно се използват в комбинация с други. Макар че заявителите, кандидатстващи за разрешително за търговия, следва да включат ефекта от тези комбинации в обхвата на клиничните изследвания, в много случаи не е необходимо, нито е оправдано да се изследват всички възможни комбинации, включени в разрешението за търговия преди предоставянето му. Вместо това научната оценка може да стъпи частично върху екстраполацията на вече съществуващи данни. В някои случаи за конкретни комбинации може да е уместно да се съберат допълнителни клинични доказателства след получаването на разрешението, ако чрез проучванията могат да бъдат изяснени аспекти, които не са били обхванати до този момент. Това се отнася по-специално за комбинациите, които се използват или се очаква да се използват в ежедневната медицинска практика.
- (7) При основните клинични изследвания, провеждани преди предоставянето на разрешение за търговия, гарантирането на солиден и представителен обхват на всички различни групи от пациенти, към които се прилага лекарственият продукт, може да се окаже трудна задача. Това не винаги обезсилва цялостния благоприятен резултат от оценката на ползите и рисковете на продукта към момента на разрешаването му. За някои определени групи обаче, при които се наблюдава повече несигурност, що се отнася до ползите, може да бъде необходима допълнителна обосновка на ефективността, както и провеждане на специално насочени клинични изследвания на етапа след предоставяне на разрешението.
- (8) В общия случай липсва задължително изискване за дългосрочно проследяване на ефикасността на лекарствените продукти като част от проучванията, провеждани след разрешаването им, дори за лекарствените продукти, разрешени за хронични заболявания. В много случаи въздействието на даден лекарствен продукт отслабва с течение на времето, което налага промяна в терапията. Същевременно това не компрометира непременно съотношението между ползите и рисковете при този лекарствен продукт, нито благоприятния ефект от него до този момент. В изключителни случаи, когато потенциалната липса на ефикасност в дългосрочен план може да породи опасения по отношение на положителното съотношение между ползите и рисковете от дадена интервенция, следва да бъде наложено изискването за провеждане на проучвания след разрешаването на лекарствените продукти. Пример за такива случаи са иновативните терапии, при които се предполага, че интервенцията ще доведе до изменение в развитието на заболяването.
- (9) Като изключение, провеждането на проучвания в ежедневната медицинска практика може да се изисква, когато са налице ясни доказателства, че установените чрез рандомизирани контролирани клинични изпитвания ползи от даден лекарствен продукт се повлияват в значителна степен от условията на реалната среда или реалната употреба на продукта или когато конкретният научен аспект, представляващ интерес, може да бъде проучен най-добре чрез данни, осигурявани в хода на ежедневната медицинска практика. Освен това провеждането на проучвания на ефикасността по отношение на защитната функция на ваксините не винаги е възможно. Вместо това могат да се използват оценките от прогнозните проучвания на ефективността, провеждани по време на имунизационните кампании след разрешаването на продукта, за да се получат допълнителни данни за това доколко дадена ваксина може да осигури краткосрочна или дългосрочна защита.

- (10) По време на жизнения цикъл на даден разрешен лекарствен продукт може да настъпят съществени промени в стандартите по отношение на диагностицирането, терапията или профилактиката на дадено заболяване, които да доведат до необходимост от възобновяване на дискусиата относно установеното съотношение между рисковете и ползите при този продукт. Съдът на Европейския съюз постанови, че промяната в съществуващия сред медицинската общност консенсус по отношение на подходящите критерии за оценка на терапевтичната ефективност на даден лекарствен продукт може да се разглежда като наличие на конкретни и обективни фактори, които могат да се превърнат в основание за неблагоприятна оценка на съотношението между ползите и рисковете от конкретния продукт⁽¹⁾. Следователно може да възникне необходимост от нови доказателства относно ефикасността на лекарствения продукт с цел да се запази благоприятната оценка на съотношението на ползите и рисковете от него. Аналогично, ако натрупаните познания за конкретно заболяване или за фармакологията на даден лекарствен продукт поставят под въпрос критериите, използвани за установяването на неговата ефикасност към момента на предоставяне на разрешението за търговия, може да се обмисли необходимостта от провеждане на допълнителни проучвания.
- (11) За да бъдат събрани съдържателни данни, е необходимо е да се гарантира, че проучванията за ефикасност, които ще бъдат провеждани след предоставянето на разрешение за търговия, ще бъдат насочени към решаване на конкретния проблем.
- (12) Компетентните органи могат да наложат задължения за гарантиране или потвърждаване на ефикасността на лекарствен продукт за хуманна употреба в контекста на разрешение за търговия, предоставено при определени условия, и/или разрешение за търговия, предоставено при изключителни обстоятелства или в резултат на процедура, започната съгласно членове 31 и 107и от Директива 2001/83/ЕО или член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Освен това може да е необходимо титулярите на разрешения за търговия с лекарствен продукт за модерна терапия или лекарствен продукт за педиатрична употреба да се съобразят с определени мерки, за да се гарантира проследяването на ефикасността. Това поражда необходимост от провеждане на проучвания за ефикасност след получаването на разрешение за търговия. Необходимостта от тези проучвания следва да бъде оценена в контекста на тези процедури и независимо от случаите и обстоятелствата, посочени в настоящия регламент,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

1. В съответствие с член 21а, буква е) и член 22а, параграф 1, буква б) от Директива 2001/83/ЕО и член 9, параграф 4, буква вв) и член 10а, параграф 1, буква б) от Регламент (ЕО) № 726/2004 националните компетентни органи, Европейската агенция по лекарствата или Комисията могат наложат на титуляр на разрешение за търговия изискването за провеждане на проучване за ефикасност след получаването на разрешението:
- а) когато по отношение на определени аспекти, свързани с ефикасността на лекарствения продукт, са установени опасения, които могат да бъдат отстранени само след пускането на пазара на лекарствения продукт;
 - б) когато познанията по отношение на конкретното заболяване, клиничната методология или употребата на даден лекарствен продукт в реални условия показват, че може да е необходимо предишните оценки на ефикасността да бъдат преразгледани основно.
2. Националните компетентни органи, Европейската агенция по лекарствата или Комисията прилагат само параграф 1, когато възникне един или когато възникнат няколко от следните случаи:
- а) първоначалната оценка на ефикасността е въз основа на алтернативни крайни точки за ефикасност, поради което е необходима проверка на ефекта от интервенцията върху клиничните резултати или развитието на заболяването или потвърждение на предишни предположения относно ефикасността;
 - б) по отношение на лекарствените продукти, използвани в комбинация с други лекарствени продукти, е налице необходимост от допълнителни данни относно ефикасността, за да бъдат изяснени аспекти, които не са били обхванати към момента на разрешаването на лекарствения продукт;
 - в) по отношение на определени групи от пациенти са налице съмнения относно ефикасността на лекарствения продукт, които не са могли да бъдат отстранени преди предоставянето на разрешението за търговия и по отношение на които са необходими допълнителни клинични доказателства;

⁽¹⁾ Дело C-221/10P *Artegodan* срещу *Комисията*, все още непубликувано, параграфи 100 — 103.

- г) потенциалната липса на ефикасност в дългосрочен план може да породи опасения по отношение на благоприятната оценка на съотношението между ползите и рисковете от лекарствения продукт;
- д) доказаните чрез клинични изпитвания ползи от даден лекарствен продукт се повлияват в значителна степен от употребата на лекарствения продукт в реални условия или, по отношение на ваксините — провеждането на проучвания за ефикасност относно защитната функция на ваксините не е било възможно;
- е) налице е промяна в познанията относно дадено заболяване или относно фармакологията на даден лекарствен продукт, която налага получаването на допълнителни доказателства относно ефикасността на лекарствения продукт;
- ж) налице са нови конкретни и обективни научни фактори, които могат да бъдат основание за основно преразглеждане на предишните оценки на ефикасността.
3. Случаите, посочени в параграфи 1 и 2, не засягат налагането на задължение на титуляря на разрешение за търговия за провеждане на проучване за ефикасност след получаване на разрешението в контекста на някой от следните случаи:
- а) разрешение за търговия, предоставено при определени условия в съответствие с член 14, параграф 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004;
- б) разрешение за търговия, предоставено при изключителни обстоятелства и при определени условия в съответствие с член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 или член 22 от Директива 2001/83/ЕО;
- в) разрешение за търговия, предоставено за лекарствен продукт за модерна терапия, в съответствие с член 14 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета ⁽¹⁾;
- г) педиатрична употреба на лекарствен продукт в съответствие с член 34, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾;
- д) процедура, започната в съответствие с член 31 или 107и от Директива 2001/83/ЕО, или член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Член 2

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 3 февруари 2014 година.

За Комисията
Председател
José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121).

⁽²⁾ Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1).