

II

(Niet-wetgevingshandelingen)

VERORDENINGEN

GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) Nr. 357/2014 VAN DE COMMISSIE

van 3 februari 2014

tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad betreffende situaties waarin werkzaamheidsstudies na toelating kunnen worden vereist

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁾, en met name artikel 22 ter,

Gezien Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau ⁽²⁾, en met name artikel 10 ter,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Besluiten over het verlenen van vergunningen voor geneesmiddelen moeten worden genomen op basis van de objectieve criteria kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel, om ervoor te zorgen dat alleen geneesmiddelen met een goede kwaliteit in de handel worden gebracht en aan patiënten worden toegediend. Bijgevolg moeten voor nieuwe geneesmiddelen uitgebreide studies worden uitgevoerd, waaronder klinische werkzaamheidsstudies, voordat zij worden toegelaten.
- (2) Overeenkomstig artikel 21 bis, onder f), van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 9, lid 4, onder c quater), van Verordening (EG) nr. 726/2004 kan het in specifieke situaties noodzakelijk zijn dat de gegevens die beschikbaar waren op het ogenblik dat de vergunning werd verleend, worden vervolledigd met aanvullende informatie over de werkzaamheid van een geneesmiddel, om vraagstukken te behandelen die niet konden worden opgelost voordat de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend. Overeenkomstig artikel 22 bis, lid 1, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 10 bis, lid 1, onder b), van Verordening (EG) nr. 726/2004 kan in het kader van informatie na toelating bovendien worden vereist dat de vorige werkzaamheidsbeoordelingen in aanzienlijke mate worden herzien en kan om aanvullende, bevestigende gegevens over de werkzaamheid worden gevraagd terwijl de vergunning voor het in de handel brengen wordt gehandhaafd. In beide gevallen kunnen de nationale bevoegde autoriteiten, het Europees Geneesmiddelenbureau en de Commissie (hierna „de bevoegde autoriteiten” genoemd) de houder van een vergunning voor het in de handel brengen verplichten een werkzaamheidsstudie na toelating uit te voeren.
- (3) De verplichting een werkzaamheidsstudie na toelating uit te voeren moet gericht zijn op bepaalde, weldoordachte wetenschappelijke vraagstukken, die rechtstreekse gevolgen kunnen hebben voor de handhaving van de vergunning voor het in de handel brengen. Zij mag niet worden gebruikt als rechtvaardiging om voortijdig een

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

⁽²⁾ PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

vergunning voor het in de handel brengen te verlenen. Overeenkomstig artikel 22 bis, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 10 bis, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de verplichting om een dergelijke studie uit te voeren per geval worden gemotiveerd, waarbij rekening wordt gehouden met de eigenschappen van een geneesmiddel en de beschikbare gegevens. De studie moet de bevoegde autoriteiten en de houder van een vergunning voor het in de handel brengen noodzakelijke informatie verschaffen, hetzij om de oorspronkelijke elementen te vervolledigen, hetzij om na te gaan of op grond van de nieuwe gegevens die de studie heeft opgeleverd, de vergunning voor het in de handel brengen moet worden gehandhaafd als verleend, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

- (4) Artikel 22 ter van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 10 ter van Verordening (EG) nr. 726/2004 verlenen de Commissie de bevoegdheid om situaties vast te stellen waarin werkzaamheidsstudies na toelating kunnen worden vereist. Met het oog op grotere transparantie en rechtszekerheid en in het licht van de ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis is het wenselijk een lijst op te stellen van specifieke situaties en de omstandigheden die eventueel in aanmerking komen.
- (5) In verschillende therapeutische gebieden zijn surrogaateindpunten, zoals biomarkers of tumorkrimp in de oncologie, als middel gebruikt om in verkennende of bevestigende klinische studies de werkzaamheid van geneesmiddelen vast te stellen. Om de beoordeling op basis van die eindpunten te onderbouwen, kan het belangrijk zijn verdere gegevens over de werkzaamheid na toelating te verkrijgen om de impact van de interventie op het klinische resultaat of op het voortschrijden van de ziekte na te gaan. Verder kan het nodig zijn na te gaan of de gegevens inzake totale overleving na toelating in strijd zijn met het resultaat van het surrogaateindpunt, of dit resultaat bevestigen.
- (6) Sommige geneesmiddelen kunnen regelmatig in combinatie met andere geneesmiddelen worden gebruikt. Hoewel van de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen wordt verwacht dat hij in klinische studies nader ingaat op de effecten van dergelijke combinaties, is het vaak niet noodzakelijk of gewenst om vóór toelating uitvoerig alle mogelijke combinaties te bestuderen waarop de vergunning voor het in de handel brengen in het algemeen van toepassing is. In plaats daarvan mag de wetenschappelijke beoordeling deels op extrapolatie van bestaande gegevens zijn gebaseerd. In sommige gevallen kan het van belang zijn om verdere klinische gegevens na toelating te verzamelen met betrekking tot een aantal specifieke combinaties, indien dergelijke studies duidelijkheid zouden kunnen verschaffen over een onzeker aspect dat nog niet werd behandeld. Dit geldt met name wanneer dergelijke combinaties worden gebruikt of naar verwachting zullen worden gebruikt in de alledaagse medische praktijk.
- (7) Het kan moeilijk zijn om ervoor te zorgen dat alle uiteenlopende subpopulaties waaraan het geneesmiddel wordt toegediend, robuust vertegenwoordigd zijn in de klinische hoofdstudies die worden uitgevoerd voordat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend. Dit hoeft een globaal gunstige afweging van voordelen en risico's op het ogenblik dat de vergunning wordt verleend, niet uit te sluiten. Niettemin kan het nodig zijn om met betrekking tot een aantal specifieke subpopulaties waarvoor de voordelen worden betwijfeld, de werkzaamheid verder te onderbouwen met gegevens, via specifiek gerichte klinische studies na toelating.
- (8) Onder normale omstandigheden is er in het kader van het toezicht na toelating geen vereiste voor follow-up op de lange termijn van de werkzaamheid van geneesmiddelen, ook niet voor toegelaten geneesmiddelen voor chronische aandoeningen. In veel gevallen nemen de effecten van een geneesmiddel na verloop van tijd af, waardoor de therapie opnieuw moet worden vastgesteld. Dit gaat echter niet noodzakelijk ten koste van de afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel, noch van de erkenning van het voordelige effect tot op dat ogenblik. In uitzonderlijke gevallen moeten studies na toelating worden voorgeschreven indien een mogelijk gebrek aan werkzaamheid op de lange termijn aanleiding kan geven tot bezorgdheid met betrekking tot het voortduren van een gunstige afweging van voordelen en risico's van de interventie. Dit kan zich voordoen bij innovatieve therapieën waarbij de interventies worden geacht het verloop van de ziekte te wijzigen.
- (9) In uitzonderlijke situaties kunnen studies met betrekking tot de alledaagse medische praktijk worden vereist indien er duidelijke aanwijzingen zijn dat de voordelen van een geneesmiddel, zoals aangetoond in gerandomiseerde gecontroleerde klinische proeven, aanzienlijk worden beïnvloed door de reële gebruiksvoorwaarden of indien het specifieke wetenschappelijke vraagstuk het best kan worden onderzocht op basis van gegevens uit de alledaagse medische praktijk. Bovendien zijn studies over de beschermende werking van vaccins niet altijd uitvoerbaar. In plaats daarvan kan de werkzaamheid worden ingeschat aan de hand van prospectieve studies die tijdens vaccinatiecampagnes na toelating worden uitgevoerd, om meer informatie te vergaren over het vermogen van het vaccin om op de korte of lange termijn bescherming te bieden.

- (10) Tijdens de levenscyclus van een toegelaten geneesmiddel kan een aanzienlijke verandering optreden in het protocol voor de diagnose, behandeling of preventie van een ziekte, waardoor de vastgestelde afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel opnieuw moet worden besproken. Het Europees Hof van Justitie heeft geoordeeld dat een gewijzigde consensus in de medische wereld over de passende criteria voor de beoordeling van de therapeutische werking van een geneesmiddel concrete en objectieve elementen kan vormen die de grondslag kunnen vormen voor de vaststelling dat dit geneesmiddel een negatieve baten-risicobalans heeft ⁽¹⁾. Daarom kunnen nieuwe gegevens over de werkzaamheid van het geneesmiddel worden vereist om een gunstige afweging van voordelen en risico's te laten voortduren. Indien de criteria die op het ogenblik dat de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, werden gehanteerd om de werkzaamheid van het geneesmiddel vast te stellen, in twijfel worden getrokken als gevolg van een beter inzicht in de ziekte of de farmacologie van een geneesmiddel, dan kunnen aanvullende studies eveneens worden overwogen.
- (11) Om significante gegevens te verkrijgen, moet ervoor worden gezorgd dat een werkzaamheidsstudie na toelating zodanig wordt opgezet dat de wetenschappelijke vraag waarop zij betrekking heeft, hiermee kan worden beantwoord.
- (12) De bevoegde autoriteiten kunnen verplichtingen opleggen om de werkzaamheid te waarborgen of te bevestigen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik in het kader van een voorwaardelijke vergunning en/of een vergunning voor het in de handel brengen die is verleend onder uitzonderlijke omstandigheden, of als gevolg van een verwijzingsprocedure die is ingeleid krachtens de artikelen 31 en 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004. Bovendien moeten houders van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie of een geneesmiddel voor pediatrisch gebruik eventueel voldoen aan bepaalde maatregelen om de follow-up van de werkzaamheid te waarborgen. Bijgevolg is de uitvoering van een werkzaamheidsstudie na toelating noodzakelijk. De noodzaak van een dergelijke studie moet in het kader van die procedures worden beoordeeld en onafhankelijk van de specifieke situaties en omstandigheden die in deze verordening zijn vermeld,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

1. De nationale bevoegde autoriteiten, het Europees Geneesmiddelenbureau of de Commissie kunnen van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de uitvoering verlangen van een werkzaamheidsstudie na toelating overeenkomstig artikel 21 bis, onder f), en artikel 22 bis, lid 1, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 9, lid 4, onder c quater), en artikel 10 bis, lid 1, onder b), van Verordening (EG) nr. 726/2004:
- a) indien vraagstukken met betrekking tot sommige aspecten van de werkzaamheid van het geneesmiddel worden afgebakend die pas kunnen worden opgelost nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht;
 - b) indien het inzicht in de ziekte, de klinische methodologie of het gebruik van het geneesmiddel in de praktijk erop wijst dat de vorige werkzaamheidsbeoordelingen mogelijk in aanzienlijke mate moeten worden herzien.
2. De nationale bevoegde autoriteiten, het Europees Geneesmiddelenbureau of de Commissie passen lid 1 uitsluitend toe wanneer één of meer van de volgende gevallen zich voordoen:
- a) een oorspronkelijke beoordeling van de werkzaamheid die is gebaseerd op surrogaateindpunten, waardoor de impact van de interventie op het klinische resultaat of op het voortschrijden van de ziekte moet worden nagegaan of waardoor vroegere aannamen over de werkzaamheid moeten worden bevestigd;
 - b) in het geval van geneesmiddelen die in combinatie met andere geneesmiddelen worden gebruikt, de behoefte aan verdere gegevens over de werkzaamheid om duidelijkheid te verschaffen inzake onzekere aspecten die niet waren behandeld op het ogenblik dat het geneesmiddel werd toegelaten;
 - c) twijfels over de werkzaamheid van een geneesmiddel met betrekking tot bepaalde subpopulaties, die niet konden worden weggenomen voordat de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend en waardoor verdere klinische gegevens vereist zijn;

⁽¹⁾ Zaak C-221/10P Artégodan/Commissie, nog niet bekendgemaakt, punten 100-103.

- d) een eventueel gebrek aan werkzaamheid op de lange termijn dat aanleiding geeft tot bezorgdheid met betrekking tot het voortduren van een gunstige afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel;
 - e) voordelen van een geneesmiddel die in klinische proeven werden aangetoond, worden in aanzienlijke mate beïnvloed door het gebruik van het geneesmiddel in de praktijk of, in het geval van vaccins, studies over de beschermende werking konden niet worden uitgevoerd;
 - f) een gewijzigd inzicht in het behandelingsprotocol voor een ziekte of in de farmacologie van een geneesmiddel, waardoor aanvullende elementen over de werkzaamheid vereist zijn;
 - g) nieuwe concrete en objectieve wetenschappelijke elementen die de grondslag kunnen vormen voor de vaststelling dat de vorige werkzaamheidsbeoordelingen mogelijk in aanzienlijke mate moeten worden herzien.
3. De in de leden 1 en 2 vermelde situaties doen geen afbreuk aan het opleggen aan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van de verplichting een werkzaamheidsstudie na toelating uit te voeren in een van de volgende situaties:
- a) een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen die is verleend overeenkomstig artikel 14, lid 7, van Verordening (EG) nr. 726/2004;
 - b) een vergunning voor het in de handel brengen die onder uitzonderlijke omstandigheden is verleend en aan bepaalde voorwaarden is gebonden overeenkomstig artikel 14, lid 8, van Verordening (EG) nr. 726/2004 of artikel 22 van Richtlijn 2001/83/EG;
 - c) een vergunning voor het in de handel brengen voor een geneesmiddel voor geavanceerde therapie overeenkomstig artikel 14 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾;
 - d) pediatrisch gebruik van een geneesmiddel overeenkomstig artikel 34, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾;
 - e) een verwijzingsprocedure die is ingeleid krachtens de artikelen 31 of 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

Artikel 2

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 3 februari 2014.

Voor de Commissie
De voorzitter
José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

⁽²⁾ Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).