

## II

(Icke-lagstiftningsakter)

## FÖRORDNINGAR

## KOMMISSIONENS DELEGERADE FÖRORDNING (EU) nr 357/2014

av den 3 februari 2014

**om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 vad gäller de situationer då det kan krävas effektstudier efter att ett läkemedel har godkänts**

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DETTA BESLUT

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 22b,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet <sup>(2)</sup>, särskilt artikel 10b, och

av följande skäl:

- (1) Beslut om godkännande av läkemedel bör grundas på objektiva kriterier som avser det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt, så att enbart läkemedel av god kvalitet släpps ut på marknaden och administreras till patienter. Därför måste nya läkemedel bli föremål för omfattande studier, bl.a. kliniska prövningar, innan de godkänns.
- (2) Enligt artikel 21a f i direktiv 2001/83/EG och artikel 9.4 cc i förordning (EG) nr 726/2004 kan det i vissa situationer vara nödvändigt att komplettera de uppgifter som var tillgängliga vid tidpunkten för godkännandet med information om läkemedlets effekt, för att hantera farhågor som inte kunde skingras innan godkännandet för försäljning beviljades. Enligt artikel 22a.1 b i direktiv 2001/83/EG och artikel 10a.1 b i förordning (EG) nr 726/2004 kan det genom information som framkommit efter godkännandet krävas betydande ändringar av tidigare utredningar av läkemedlets effekt och ställas krav på ytterligare bekräftande uppgifter om effekten, samtidigt som godkännandet för försäljning bibehålls. I båda fallen kan de nationella behöriga myndigheterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen (nedan kallade *de behöriga myndigheterna*) ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning att göra en effektstudie efter att läkemedlet har godkänts.
- (3) Skyldigheten att göra en effektstudie efter att läkemedlet godkänts bör svara mot väl motiverade vetenskapliga farhågor som kan få direkta konsekvenser för det fortsatta godkännandet för försäljning. Det bör inte användas som ett skäl att bevilja godkännande för försäljning i förtid. I enlighet med artikel 22a.1 i direktiv 2001/83/EG

<sup>(1)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>(2)</sup> EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

och artikel 10a.1 i förordning (EG) nr 726/2004 bör skyldigheten att göra en sådan studie motiveras från fall till fall med beaktande av läkemedlets egenskaper och tillgängliga uppgifter. Studien bör ge de behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning erforderlig information antingen för att komplettera de ursprungliga beläggen eller för att avgöra om godkännandet för försäljning bör bibehållas, ändras, återkallas tillfälligt eller upphävas på grundval av nya uppgifter till följd av studien.

- (4) Genom artikel 22b i direktiv 2001/83/EG och artikel 10b i förordning (EG) nr 726/2004 får kommissionen fastställa i vilka situationer det kan krävas effektstudier efter godkännandet för försäljning. För att värna insyn och rättslig säkerhet och mot bakgrund av den vetenskapliga utvecklingen bör man uppräta en förteckning över de specifika situationer och omständigheter som kan komma i fråga.
- (5) Inom flera terapiområden har surrogatmått, t.ex. biomarkörer eller tumörkrympning inom onkologi, använts för att fastställa ett läkemedels effekt i explorativa eller bekräftande kliniska studier. För att styrka en bedömning som grundas på dessa effektmått kan det vara relevant att generera ytterligare uppgifter efter godkännandet för att kontrollera interventionens inverkan på det kliniska utfallet eller sjukdomsförloppet. Det kan också bli nödvändigt att kontrollera om övergripande överlevnadsdata efter godkännandet strider mot eller bekräftar utfallet av surrogatmått.
- (6) Vissa läkemedel används regelbundet i kombination med andra läkemedel. Den som ansöker om godkännande för försäljning förväntas visserligen beakta effekterna av sådana kombinationer i kliniska studier, men det är sällan nödvändigt eller lämpligt att göra en uttömmande undersökning av alla tänkbara kombinationer som generellt omfattas av godkännandet för försäljning före godkännandet. I stället kan den vetenskapliga bedömningen delvis grundas på extrapolering av befintliga uppgifter. I vissa fall kan det vara relevant med ytterligare klinisk evidens efter godkännandet när det gäller vissa specifika kombinationer, om sådana studier kan klargöra en osäkerhetsfaktor som inte redan har utretts. Detta gäller särskilt om dessa kombinationer används eller väntas komma att användas i klinisk vardag.
- (7) I de pivotala kliniska studier som görs innan godkännande för försäljning beviljas kan det vara svårt att få tillräckligt robust underlag för alla olika subpopulationer som läkemedlet administreras till. Detta utesluter inte nödvändigtvis ett övergripande positivt nytta/riskförhållande vid tidpunkten för godkännandet. För vissa specifika subpopulationer där det råder osäkerhet om nyttan kan det bli nödvändigt att ytterligare styrka bevisen på effekt, i form av specifikt riktade kliniska studier efter godkännandet.
- (8) Under normala omständigheter är det inte obligatoriskt att göra en långtidsuppföljning av läkemedels effekt som ett led i övervakningen efter godkännandet, inte ens när det gäller läkemedel som godkänts för kroniska tillstånd. I många fall avtar läkemedlets effekt med tiden, vilket ställer krav på att ändra behandlingen. Detta äventyrar dock inte nödvändigtvis läkemedlets nytta/riskförhållande och den bedömning av de gynnsamma effekterna som dittills gjorts. I undantagsfall bör det ställas krav på studier efter att produkten godkänts, om en potentiell utebliven effekt på lång sikt kan föranleda tvivel om att interventionens nytta/riskförhållande alljämt är positivt. Det kan vara fallet när det gäller innovativa behandlingsmetoder där interventionen förväntas ändra sjukdomsförloppet.
- (9) I undantagsfall kan det ställas krav på studier i klinisk vardag om det finns tydliga belägg för att ett läkemedels nytta som påvisats i randomiserade kontrollerade kliniska prövningar har påverkats väsentligt av den faktiska användningen eller om de specifika vetenskapliga farhågorna studeras bäst med hjälp av uppgifter som samlats in i den kliniska vardagen. Dessutom går det inte alltid att göra studier av vacciners skyddseffekt. Som ett alternativ kan man använda skattningar från prospektiva studier som gjorts under vaccinationskampanjer efter godkännandet för att öka kännedomen om vaccinetets skyddsförmåga på kort eller lång sikt.

- (10) Under ett godkänt läkemedels livscykel kan det ske en väsentlig förändring av vårdstandarden för diagnos, behandling eller förebyggande av en sjukdom, så att det uppstår ett behov att återuppta diskussionerna om läkemedlets fastställda nytta/risikförhållande. Enligt en dom från EU-domstolen kan en ändring av läkarkårens samsyn om utvärderingskriterierna avseende ett läkemedels terapeutiska effekt utgöra en konkret och objektiv omständighet som kan motivera slutsatsen att det föreligger ett negativt nytta/risikförhållande för det läkemedlet (<sup>1</sup>). Det kan därför bli nödvändigt att tillhandahålla nya belägg för läkemedlets effekt för att bibehålla ett positivt nytta/risikförhållande. Om förbättrad kunskap om sjukdomen eller läkemedlets farmakologi har lett till ifrågasättande av de kriterier som användes för att fastställa läkemedlets effekt vid tidpunkten för när godkännandet för försäljning beviljades kan det också bli aktuellt med ytterligare studier.
- (11) För att erhålla meningsfulla uppgifter måste man säkerställa att den effektstudie som görs efter att läkemedlet godkänts är utformad på ett sådant sätt att den kan besvara den vetenskapliga fråga som ska behandlas.
- (12) De behöriga myndigheterna kan införa krav för att säkerställa eller bekräfta ett humanläkemedels effekt, om det gäller ett villkorligt godkännande för försäljning och/eller ett godkännande för försäljning som beviljats under särskilda omständigheter eller till följd av ett hänskjutandeförfarande som inlets i enlighet med artiklarna 31 och 107i i direktiv 2001/83/EG eller artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Dessutom kan innehavare av godkännande för försäljning av ett läkemedel för avancerad terapi eller ett läkemedel för pediatrik användning åläggas att följa vissa bestämmelser för att säkerställa en uppföljning av läkemedlets effekt. Följaktligen måste det göras en effektstudie efter att läkemedlet godkänts. Behovet av en sådan studie bör bedömas i anslutning till dessa förfaranden och oberoende av de specifika situationer och omständigheter som angetts i denna förordning.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

#### Artikel 1

1. De nationella behöriga myndigheterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten eller kommissionen får kräva att innehavaren av ett godkännande för försäljning gör en effektstudie efter att läkemedlet godkänts, i enlighet med artiklarna 21a f och 22a.1 b i direktiv 2001/83/EG samt artiklarna 9.4 cc och 10a.1 b i förordning (EG) nr 726/2004,
  - a) i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av läkemedlets effekt har identifierats och endast kan skingras efter att läkemedlet har marknadsförts,
  - b) när kunskap om sjukdomen, den kliniska metodologin eller läkemedlets faktiska användning tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effekt kan bli föremål för betydande ändringar.
2. De nationella behöriga myndigheterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten eller kommissionen ska tillämpa punkt 1 endast om en eller flera av följande omständigheter föreligger:
  - a) När en första effektbedömning grundas på surrogatmått, vilket ställer krav på kontroll av interventionens inverkan på det kliniska utfallet eller sjukdomsförloppet eller krav på att tidigare antaganden om effekten ska bekräftas.
  - b) När det gäller läkemedel som används tillsammans med andra läkemedel, om det finns ett behov av ytterligare effekt-data för att klargöra osäkerhetsfaktorer som inte hade utretts när läkemedlet godkändes.
  - c) När en osäkerhet avseende ett läkemedels effekt i vissa subpopulationer inte kunde skingras innan godkännandet för försäljning beviljades och kräver ytterligare klinisk evidens.

(<sup>1</sup>) Mål C-221/10P, Artogodan GmbH mot Europeiska kommissionen, ännu ej offentliggjort, punkt 100–103.

- d) När en potentiell utebliven effekt på lång sikt föranleder tvivel om att behandlingens nytta/risikförhållande alltså är positivt.
- e) När ett läkemedels nytta som påvisats i kliniska prövningar har påverkats väsentligt av den faktiska användningen eller när det, i fråga om vacciner, inte har varit möjligt att göra studier av skyddseffekten.
- f) När man får ändrad kunskap om vårdstandarden för en sjukdom eller läkemedlets farmakologi som ställer krav på ytterligare belegg för läkemedlets effekt.
- g) När det framkommer nya konkreta och objektiva vetenskapliga omständigheter som kan motivera slutsatsen att tidigare utredningar av ett läkemedels effekt kan behöva bli föremål för betydande ändringar.
3. Omständigheterna i punkterna 1 och 2 ska inte påverka den skyldighet som innehavaren av ett godkännande för försäljning har när det gäller att göra en effektstudie efter godkännandet i fråga om något av följande:
- a) Ett villkorligt godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) Ett godkännande för försäljning som beviljats under särskilda omständigheter och på vissa villkor i enlighet med artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004 eller artikel 22 i direktiv 2001/83/EG.
- c) Ett godkännande för försäljning som beviljats för ett läkemedel för avancerad terapi i enlighet med artikel 14 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 <sup>(1)</sup>.
- d) Pediatrisk användning av ett läkemedel i enlighet med artikel 34.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 <sup>(2)</sup>.
- e) Ett hänskjutandeförfarande som inletts i enlighet med artikel 31 eller 107i i direktiv 2001/83/EG eller artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

#### Artikel 2

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdat i Bryssel den 3 februari 2014.

*På kommissionens vägnar*  
José Manuel BARROSO  
Ordförande

---

<sup>(1)</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

<sup>(2)</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).