

**FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB)  
nr. 357/2014****2015/EES/8/27****frá 3. febrúar 2014**

**um viðbætur við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 að því er varðar kringumstæður sem gætu kallað á verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis (\*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum<sup>(1)</sup>, einkum 22. gr. b,með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu<sup>(2)</sup>, einkum 10. gr. b,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Taka ætti ákvarðanir um markaðsleyfi vegna lyfja á grundvelli hlutlægra viðmiðana um gæði, öryggi og verkun viðkomandi lyfs til að tryggja að aðeins lyf af miklum gæðum séu sett á markað og gefin sjúklingum. Af því leiðir að gera þarf umfangsmiklar rannsóknir á nýjum lyfjum, þ.m.t. klínískar verkunarrannsóknir, áður en veitt er leyfi fyrir þeim.
- 2) Samkvæmt f-lið 21. gr. a í tilskipun 2001/83/EB og cc-lið 4. mgr. 9. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 getur við tilteknar aðstæður verið nauðsynlegt að auka við þau gögn sem eru tiltæk þegar markaðsleyfið er veitt með viðbótargögnum varðandi verkun lyfs til að fjalla um athugunarefni sem ekki var hægt að leysa áður en markaðsleyfið var veitt. Samkvæmt b-lið 1. mgr. 22. gr. a í tilskipun 2001/83/EB og b-lið 1. mgr. 10. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 geta upplýsingar eftir veitingu markaðsleyfis að auki krafist umtalsverðrar endurskoðunar á fyrra mati á verkun og kallað á viðbótargögn til staðfestingar meðan markaðsleyfinu er viðhaldið. Í báðum tilvikum er lögbærum landsyfírvöldum, Lyfjastofnun Evrópu og framkvæmdastjórninni (hér á eftir nefnd „lögbær yfírvöld“) heimilt að leggja þá skyldu á markaðsleyfishafann að gera verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis.
- 3) Skyldan til að gera verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis ætti að ná yfir tiltekin, vel rökstudd, vísindaleg athugunarefni sem gætu haft bein áhrif á viðhald markaðsleyfisins. Ekki ætti að nota hana sem rökstuðning fyrir ótímabærri veitingu markaðsleyfis. Samkvæmt 1. mgr. 22. gr. a í tilskipun

(\*) Þessi EB-gerð birtist í Stjútíð. ESB L 107, 10.4.2014, bls. 1. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 263/2014 frá 12. desember 2014 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, bíður birtingar.

<sup>(1)</sup> Stjútíð. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

<sup>(2)</sup> Stjútíð. ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1.

2001/83/EB og 1. mgr. 10. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 ætti skyldan til að gera slíka rannsókn að vera rökstudd í hverju tilviki fyrir sig og með hliðsjón af eiginleikum lyfs og fyrirbyggjandi gögnum. Rannsóknin ætti að veita lögbæru yfirvöldunum og markaðsleyfishafanum nauðsynlegar upplýsingar, annað hvort til að auka við upphaflegu gögnin eða til að sannprófa hvort markaðsleyfinu skuli viðhaldið eins og það var veitt, því breytt, fellt tímabundið úr gildi eða afturkallað á grundvelli nýrra gagna sem aflað var með rannsókninni.

- 4) Ákvæði 22. gr. b í tilskipun 2001/83/EB og 10. gr. b í reglugerð (EB) nr. 726/2004 veita framkvæmdastjórninni vald til að tiltaka við hvaða aðstæður verkunarrannsókna eftir veitingu markaðsleyfis gæti verið krafist. Vegna gagnsæis og réttarvissu og í ljósi þróunar á sviði vísindapekkingar er rétt að taka saman skrá yfir tiltekna aðstæður og þær kringumstæður sem gætu verið teknar til athugunar.
- 5) Á ýmsum sviðum meðferða hafa staðgönguendapunktur, s.s. lífmerki eða minnkun á æxlum í krabbameinslækningum, verið notaðir sem verkfæri til að skilgreina verkun lyfja í klínískum könnunar- eða staðfestingarrannsóknum. Til að styrkja matið, sem er byggt á þessum endapunktum, getur verið viðeigandi að afla fleiri gagna um verkun á tímabilinu eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt til að sannprófa áhrif inngrípsins á klínísku niðurstöðuna eða á framgang sjúkdómsins. Það getur líka verið nauðsynlegt að sannprófa hvort gögn um heildarlífun á tímabilinu eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt séu ósamhljóða niðurstöðum staðgönguendapunktsins eða staðfesti þær.
- 6) Sum lyf kunna að vera notuð reglulega í samsetningu með öðrum lyfjum. Þó að ætlast sé til þess að umsækjandi um markaðsleyfi athugi áhrif slíkra samsetninga í klínískum rannsóknum er oft hvorki nauðsynlegt né viðeigandi að rannsaka að fullu allar mögulegar samsetningar, sem markaðsleyfið nær yfir almennt, fyrir veitingu þess. Þess í stað gæti verið hægt að byggja vísindalega matið að hluta til á framreikningi fyrirbyggjandi gagna. Í sérstökum tilvikum getur skipt máli að afla frekari klínískra gagna vegna tiltekinna samsetninga eftir markaðsleyfisveitinguna ef slíkar rannsóknir gætu skýrt vafaatriði sem þegar hefur ekki verið fjallað um. Þetta á einkum við ef slíkar samsetningar eru notaðar eða ef vænta má að þær verði notaðar við dagleg læknisstörf.
- 7) Í klínísku lykilrannsókninni, sem er gerð fyrir veitingu markaðsleyfisins, getur verið erfitt að ná saman traustum dæmum um alla mismunandi undirhópa sem eru gefin lyfin. Það þarf ekki að koma í veg fyrir að þegar á heildina er litið sé samband milli ávinnings og áhættu jákvætt þegar markaðsleyfið er veitt. Ef komið hafa í ljós vafaatriði að því er varðar ávinning fyrir tiltekna undirhópa getur þó verið nauðsynlegt að fá frekari gögn um verkun, með klínískum rannsóknum með sértækum markmiðum eftir veitingu markaðsleyfisins.
- 8) Við eðlilegar aðstæður er engin lögboðin krafa um langvarandi eftirfylgni vegna virkni lyfja, sem hluta af eftirliti eftir veitingu markaðsleyfis, jafnvel ekki fyrir lyf sem eru leyfð gegn langvinnum sjúkdómum. Í mörgum tilvikum dregur úr áhrifum lyfs með tímanum og þörf verður á endurskilgreiningu meðferðarinnar. Þetta spillir þó ekki endilega sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfi og mati á jákvæðum áhrifum fram að þeim tímapunkti. Í undantekningartilvikum, ef mögulegur skortur á langtíma virkni gæti vakið áhyggjur að því er varðar viðhald jákvæða sambandsins milli ávinnings og áhættu af inngrípinu, ætti að gera kröfur um rannsóknir eftir markaðsleyfisveitingu. Þetta gæti átt við um nýjar meðferðir sem fela í sér inngríp sem er ætlað að breyta gangi sjúkdómsins.
- 9) Við undantekningaraðstæður mætti gera kröfur um rannsóknir við dagleg læknisstörf ef skýrar vísendingar eru um að raunveruleg notkunarskilyrði hafi umtalsverð áhrif á þann ávinning af lyfi sem er sýnt fram á í klínískum samanburðarprófunum með slembivali (e. *randomised controlled clinical trials*), eða ef best er að rannsaka hin sértæku, vísindalegu athugunarefni með aðgangi að gögnum sem er safnað við dagleg læknisstörf. Auk þess eru rannsóknir á verndarverkun (e. *protective efficacy studies*) bóluefna ekki alltaf mögulegar. Einnig mætti nota mat á árangri úr framskyggnum rannsóknum, sem eru gerðar meðan á bólusetningarátaki stendur eftir markaðsleyfisveitingu, til þess að afla frekari þekkingar á getu bóluefnisins til að veita vernd í skemmri eða lengri tíma.

- 10) Á lífsferli lyfs með markaðsleyfi geta orðið umtalsverðar breytingar á viðmiðum um aðgæslu (e. *standard of care*) vegna greiningar, meðferðar eða sjúkdómavarna sem valda því að þörf er á að hefja aftur umfjöllun um fastsett samband milli ávinnings og áhættu af lyfinu. Evrópuðómstóllinn úrskurðaði að breytt sammæli innan læknaáættarinnar varðandi viðeigandi matsviðmiðun fyrir meðferðarverkun lyfs geti talist raunhæfir og hlutlægir þættir sem geta verið grundvöllur úrskurðar um að samband milli ávinnings og áhættu af lyfinu sé neikvætt<sup>(3)</sup>. Því getur verið nauðsynlegt að leggja fram ný gögn um verkun lyfsins til að viðhalda jákvæðu mati á sambandinu milli ávinnings og áhættu. Einnig má taka til athugunar að gera frekari rannsóknir ef aukinn skilningur á sjúkdómnum eða á líflyfjafræði lyfs veldur efasemdum um viðmiðanirnar sem voru notaðar til að ákvarða verkun lyfsins þegar markaðsleyfið var veitt.
- 11) Til þess að afla mikilvægra gagna er nauðsynlegt að tryggja að tilhögun verkunarrannsóknar eftir veitingu markaðsleyfis sé til þess fallin að svara þeim visindalegu spurningum sem henni er ætlað að fjalla um.
- 12) Lögbærum yfirvöldum er heimilt að leggja á þá skyldu að verkun mannalyfja sé tryggð eða staðfest í tengslum við skilyrt markaðsleyfi og/eða markaðsleyfi sem hefur verið veitt í undantekningartilvikum, eða í kjölfar málskotsmeðferðar skv. 31. og 107. gr. i í tilskipun 2001/83/EB eða 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004. Auk þess gætu handhafar markaðsleyfa fyrir hátæknimeðferðarlyf eða lyfja fyrir börn þurft að hlíta tilteknum ráðstöfunum til að tryggja eftirfylgni með verkun. Af því leiðir að það er nauðsynlegt að gera verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis. Meta ætti þörfina á slíkri rannsókn með tilliti til slíkrar málsmeðferðar og óháð þeim tilteknu aðstæðum og kringumstæðum sem eru tilgreind í þessari reglugerð.

#### SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

##### 1. gr.

1. Lögbærum landsyfírvöldum, Lyfjastofnun Evrópu eða framkvæmdastjórninni er heimilt að krefjast þess að handhafi markaðsleyfis geri verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis, í samræmi við 21. gr. a (f-lið) og 22. gr. a (b-lið 1. mgr.) í tilskipun 2001/83/EB og 9. gr. (cc-lið 4. mgr.) og 10. gr. a (b-lið 1. mgr.) í reglugerð (EB) nr. 726/2004, ef:

- a) greinst hafa þættir í verkun lyfsins sem eru athugunarefni og sem er ekki hægt að leysa fyrir en eftir að viðkomandi lyf hefur verið sett á markað,
- b) skilningur á sjúkdómnum, klínískri aðferðafræði eða notkun lyfsins við raunverulegar aðstæður bendir til þess að það gæti þurft umtalsverða endurskoðun á fyrri verkunarmati.

2. Lögbær landsyfírvöld, Lyfjastofnun Evrópu eða framkvæmdastjórnin skulu aðeins beita 1. mgr. í einu eða fleiri eftirfarandi tilvika:

- a) upphaflegt mat á verkun, sem er gert á grundvelli staðgönguendapunkta, sem krefst sannprófunar á áhrifum inngrípsins á klíníska niðurstöðu eða á framgang sjúkdómsins eða staðfestingar á fyrri ályktunum um verkun,
- b) þegar um er að ræða lyf sem eru notuð í samsetningu með öðrum lyfjum: þörf er á frekari verkunargögnum til að skýra vafaatriði sem ekki var fjallað um þegar leyfi var veitt fyrir lyfinu,
- c) óvissa að því er varðar verkun lyfs hjá tilteknum undirhópum sem ekki var hægt að leysa úr áður en markaðsleyfið var veitt og krefst frekari klínískra gagna,

<sup>(3)</sup> Mál C-221/10P *Artegodan* gegn framkvæmdastjórninni, enn óbirt, 100.–103. liður.

- d) mögulegur skortur á langtímaþvirkni sem vekur áhyggjur að því er varðar viðhald jákvæðs sambands milli ávinnings og áhættu af lyfinu,
  - e) notkun á lyfinu við raunverulegar aðstæður hefur umtalsverð áhrif á þann ávinning af lyfinu sem sýnt er fram á í klínískum rannsóknum eða, þegar um er að ræða bóluefni, rannsóknir á verndarverkun voru ekki mögulegar,
  - f) breyttur skilningur á viðmiðum um aðgæslu vegna sjúkdóms eða á líflyfjafræði lyfs verður til þess að viðbótargagna um verkun þess er krafist,
  - g) nýir raunhæfir og hlutlægir vísindalegir þættir sem geta verið grundvöllur úrskurðar um að endurskoða þurfi umtalsvert fyrra verkunarmat.
3. Þær aðstæður sem eru settar fram í 1. og 2. mgr. hafa ekki áhrif á þá skyldu, sem er lögð á handhafa markaðsleyfis, að gera verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis í tengslum við allar eftirfarandi aðstæður:
- a) skilyrt markaðsleyfi er veitt í samræmi við 7. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004,
  - b) markaðsleyfi er veitt í undantekningartilvikum og með fyrirvara um tiltekin skilyrði í samræmi við 8. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 eða 22. gr. tilskipunar 2001/83/EB,
  - c) markaðsleyfi er veitt vegna hátæknimeðferðarlyfs í samræmi við 14. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007<sup>(4)</sup>,
  - d) lyf er notað fyrir börn í samræmi við 2. mgr. 34. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1901/2006<sup>(5)</sup>,
  - e) málskotsmeðferð er hafin í samræmi við 31. eða 107. gr. i í tilskipun 2001/83/EB eða 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 3. febrúar 2014.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

*forseti.*

José Manuel BARROSO

<sup>(4)</sup> Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007 frá 13. nóvember 2007 um hátæknimeðferðarlyf og breytingu á tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004 (Stjóð ESB L 324, 10.12.2007, bls 121).

<sup>(5)</sup> Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1901/2006 frá 12. desember 2006 um lyf fyrir börn og um breytingu á reglugerð (EBE) nr. 1768/92, tilskipun 2001/20/EB, tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004 (Stjóð ESB L 378, 27.12.2006, bls. 1).