

DELEGERT KOMMISJONSFORORDNING (EU) nr. 357/2014**2022/EØS/49/19****av 3. februar 2014****om utfylling av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 med hensyn til situasjoner der det kan være nødvendig å utføre studier av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt(*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽¹⁾, særlig artikkel 22b, og

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 av 31. mars 2004 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor⁽²⁾, særlig artikkel 10b, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) For å sikre at det bare er legemidler av høy kvalitet som bringes i omsetning og gis til pasienter, bør beslutninger om godkjenning av legemidler baseres på objektive kriterier med hensyn til legemiddelets kvalitet, sikkerhet og virkning. Nye legemidler må derfor gjennomgå omfattende undersøkelser før de godkjennes, herunder kliniske prøvinger av virkning.
- 2) I henhold til artikkel 21a bokstav f) i direktiv 2001/83/EF og artikkel 9 nr. 4 bokstav cc) i forordning (EF) nr. 726/2004 kan det i enkelte tilfeller være nødvendig å utfylle opplysningene som var tilgjengelige da markedsføringstillatelsen ble gitt, med ytterligere opplysninger om virkningen av et legemiddel for å besvare eventuelle spørsmål som ikke kunne besvares før markedsføringstillatelsen ble gitt. I henhold til artikkel 22a nr. 1 bokstav b) i direktiv 2001/83/EF og artikkel 10a nr. 1 bokstav b) i forordning (EF) nr. 726/2004 kan opplysninger som framkommer etter at en markedsføringstillatelse er gitt, gjøre det nødvendig å foreta en omfattende ny gjennomgåelse av tidligere vurderinger av legemiddelets virkning og innhente ytterligere opplysninger som bekrefter virkningen, samtidig med at markedsføringstillatelsen opprettholdes. I begge tilfeller kan vedkommende nasjonale myndigheter, Det europeiske legemiddelkontor og Kommisjonen (heretter kalt «vedkommende myndigheter») pålegge innehaveren av markedsføringstillatelsen å gjennomføre en studie av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt.
- 3) Hensikten med en slik pålagt studie er å besvare velbegrunnede vitenskapelige spørsmål som kan ha en direkte innvirkning på om markedsføringstillatelsen bør opprettholdes. Den bør ikke brukes som begrunnelse for en forhastet utstedelse av en markedsføringstillatelse. I henhold til artikkel 22a nr. 1) i direktiv 2001/83/EF og artikkel 10a nr. 1 i

(*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 107 av 10.4.2014, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 263/2014 av 12. desember 2014 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 71 av 26.11.2015, s. 13.

⁽¹⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 136 av 30.4.2004, s. 1.

forordning (EF) nr. 726/2004 bør plikten til å gjennomføre en slik studie begrunnes i hvert enkelt tilfelle, og det bør tas hensyn til legemiddelets egenskaper og tilgjengelige opplysninger. Studien bør gi vedkommende myndigheter og innehaveren av markedsføringstillatelsen de opplysninger som er nødvendige for enten å utfylle den opprinnelige dokumentasjonen, eller bekrefte om markedsføringstillatelsen bør opprettholdes slik den er utstedt, endres, oppheves eller tilbakekalles på grunnlag av nye opplysninger som framkommer i studien.

- 4) I henhold til artikkel 22b i direktiv 2001/83/EF og artikkel 10b i forordning (EF) nr. 726/2004 kan Kommisjonen fastsette når det kan være nødvendig å utføre studier av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt. Av rettsikkerhets- og klarhetshensyn og i lys av utviklingen innen den vitenskapelige kunnskap bør det utarbeides en liste over særlige situasjoner og forhold som kan vurderes.
- 5) På forskjellige terapeutiske områder er det i eksplorative eller bekreftende kliniske studier brukt surrogatendepunkter, for eksempel biomarkører eller krymping av svulster innen onkologi, som verktøy for å fastslå virkningen av et legemiddel. For å underbygge en vurdering som er basert på slike endepunkter, kan det være hensiktsmessig å innhente ytterligere opplysninger om virkning etter at markedsføringstillatelsen er gitt for å kontrollere hvilken innvirkning intervensjonen har på klinisk resultat eller sykdomsprogresjon. Det kan også være nødvendig å kontrollere om opplysningene om total overlevelse i perioden etter at en markedsføringstillatelse er gitt, avviker fra eller bekrefter utfallet av surrogatendepunktet.
- 6) Noen legemidler kan brukes regelmessig i kombinasjon med andre legemidler. Selv om det forventes at den som søker om markedsføringstillatelse, utfører kliniske studier for å undersøke virkningen av slike kombinasjoner, er det ofte verken påkrevd eller hensiktsmessig å utføre omfattende studier av alle mulige kombinasjoner som omfattes av den generelle markedsføringstillatelsen, før den gis. Den vitenskapelige vurderingen kan isteden delvis baseres på ekstrapolering av eksisterende opplysninger. Når det gjelder enkelte særlige kombinasjoner, kan det i noen tilfeller være hensiktsmessig å innhente ytterligere klinisk dokumentasjon etter at en markedsføringstillatelse er gitt, dersom slike studier kan avklare eventuelle usikkerheter som ennå ikke er blitt avklart. Dette gjelder særlig dersom slike kombinasjoner brukes eller forventes å bli brukt i den daglige medisinske praksis.
- 7) I de avgjørende kliniske studiene som utføres før en markedsføringstillatelse gis, kan det være vanskelig å få en tilstrekkelig robust representasjon av alle de forskjellige delpopulasjoner som legemiddelet gis til. Dette utelukker ikke nødvendigvis at det samlede nytte-risikoforholdet er positivt på tidspunktet da tillatelsen gis. For enkelte særlige delpopulasjoner der det er sådd tvil om nyttevirkningen, kan det imidlertid være nødvendig å dokumentere virkningen ytterligere i form av målrettede kliniske studier etter at markedsføringstillatelsen er gitt.
- 8) Under normale forhold foreligger det intet obligatorisk krav om langsiktig oppfølging av virkningen av legemidler som en del av overvåkingen etter at en markedsføringstillatelse er gitt, selv ikke for legemidler som er godkjent for kroniske lidelser. I mange tilfeller avtar virkningen av et legemiddel over tid, og det krever at behandlingen defineres på nytt. Dette endrer imidlertid ikke nødvendigvis legemiddelets nytte-risikoforhold og vurderingen av den gunstige virkningen det har hatt frem til det gitte tidspunktet. Dersom en potensiell manglende virkning på lang sikt kan så tvil om hvorvidt intervensjonens positive nytte-risikoforhold er opprettholdt, bør det i særlige tilfeller pålegges å utføre studier av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt. Dette kan være tilfellet for nyskapende terapier der intervensjoner antas å endre sykdomsforløpet.
- 9) I særlige tilfeller kan det stilles krav om at det utføres studier i den daglige medisinske praksis dersom det foreligger klar dokumentasjon på at nytten av et legemiddel, som er blitt påvist i randomiserte, kontrollerte kliniske prøvninger, i betydelig grad påvirkes av den terapeutiske bruk, eller dersom særlige vitenskapelig begrunnede spørsmål best kan besvares ved hjelp av opplysninger fra den daglige medisinske praksis. Det er heller ikke alltid mulig å utføre studier av vaksiners beskyttende virkning. Som et alternativ kan beregninger av virkning fra prospektive studier som gjennomføres i forbindelse med vaksinasjonskampanjer etter at markedsføringstillatelse er gitt, brukes til å innhente mer kunnskap om vaksinens beskyttende virkning på kort eller lang sikt.

- 10) I livsløpet til et godkjent legemiddel kan det skje en betydelig endring i standardene for diagnostisering, behandling eller forebygging av en sykdom, noe som kan gjøre det nødvendig å gjenoppta diskusjonen om legemiddelets definerte nytte-risikoforhold. Den europeiske unions domstol har fastslått at en endret enighet i det medisinske miljøet om egnede kriterier for å vurdere et legemiddels terapeutiske virkning kan være konkrete og objektive faktorer som kan danne et grunnlag for å fastslå at det aktuelle legemiddelet har et negativt nytte-risikoforhold⁽¹⁾. For å opprettholde et positivt nytte-risikoforhold kan det derfor være nødvendig å legge fram ny dokumentasjon om legemiddelets virkning. Dersom en bedre forståelse av sykdommen eller av legemiddelets farmakologi har skapt usikkerhet rundt kriteriene som ble lagt til grunn for å fastslå legemiddelets virkning på tidspunktet da markedsføringstillatelsen ble gitt, kan det også vurderes å gjennomføre flere studier.
- 11) For å oppnå meningsfulle opplysninger må studien som skal utføres etter at markedsføringstillatelse er gitt, være utformet slik at den kan gi svar på de aktuelle vitenskapelige spørsmålene den er ment å gi svar på.
- 12) Vedkommende myndigheter kan stille krav om å sikre eller bekrefte virkningen av et legemiddel for mennesker innenfor rammen av en betinget markedsføringstillatelse og/eller en markedsføringstillatelse gitt under særlige vilkår eller som følge av en henvisning av en sak som er iverksatt i henhold til artikkel 31 og 107i i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004. Videre kan innehavere av en markedsføringstillatelse for et legemiddel for avansert terapi eller et legemiddel for barn og ungdom måtte oppfylle enkelte vilkår for å sikre at virkningen følges opp. Det er derfor nødvendig å gjennomføre en studie av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt. Behovet for en slik studie bør vurderes i forbindelse med disse framgangsmåtene og uavhengig av særlige situasjoner og forhold som er angitt i denne forordning —

VEDTATT DENNE FORORDNING:

Artikkel 1

1. Vedkommende nasjonale myndigheter, Det europeiske legemiddelkontor eller Kommisjonen kan kreve at innehaveren av en markedsføringstillatelse gjennomfører en studie av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt, i henhold til artikkel 21a bokstav f) og 22a nr. 1 bokstav b) i direktiv 2001/83/EF og artikkel 9 nr. 4 bokstav cc) og 10a nr. 1 bokstav b) i forordning (EF) nr. 726/2004:

- a) dersom det har oppstått usikkerhet rundt enkelte sider ved legemiddelets virkning, og dette først kan avklares etter at legemiddelet er bragt i omsetning,
- b) dersom forståelsen av sykdommen, den kliniske metoden eller den terapeutiske bruken av legemiddelet innebærer at tidlige vurderinger av virkning i betydelig grad bør revideres.

2. Vedkommende nasjonale myndigheter, Det europeiske legemiddelkontor eller Kommisjonen anvender bare nr. 1 dersom én eller flere av følgende situasjoner oppstår:

- a) en innledende vurdering av virkning som er basert på surrogatendepunkter, og som krever kontroll av intervensjonens innvirkning på klinisk resultat eller sykdomsprogresjon eller bekreftelse av tidligere antakelser om virkning,
- b) dersom det ved legemidler som brukes i kombinasjon med andre legemidler, er behov for ytterligere opplysninger om virkning for å avklare usikkerheter som ikke var avklart da legemiddelet ble godkjent,
- c) usikkerhet om et legemiddels virkning i visse delpopulasjoner som ikke kunne avklares før markedsføringstillatelsen ble gitt, og som krever ytterligere klinisk dokumentasjon,

⁽¹⁾ Sak C-221/10P *Artegodan v Commission*, ennå ikke offentliggjort, nr. 100-103.

- d) ved en potensiell manglende virkning på lang sikt som sår tvil om hvorvidt legemiddelets positive nytte-risikoforhold er opprettholdt,
- e) dersom nytten av et legemiddel, som er blitt påvist i kliniske prøvinger, i betydelig grad påvirkes av den terapeutiske bruken av legemiddelet, eller med hensyn til vaksiner, det ikke har vært mulig å gjennomføre studier av vaksinens beskyttende virkning,
- f) en endring i forståelsen av standardene for behandling av en sykdom eller et legemiddels farmakologi som krever ytterligere dokumentasjon om legemiddelets virkning,
- g) nye konkrete og objektive vitenskapelige faktorer som kan danne grunnlag for å fastslå at det må foretas en betydelig revisjon av tidligere vurderinger av virkning.

3. Situasjonene nevnt i nr. 1 og nr. 2 berører ikke plikten innehaveren av en markedsføringstillatelse har til å gjennomføre en studie av virkning etter at markedsføringstillatelse er gitt, i følgende situasjoner:

- a) en betinget markedsføringstillatelse gitt i samsvar med artikkel 14 nr. 7 i forordning (EF) nr. 726/2004,
- b) en markedsføringstillatelse gitt under særlige omstendigheter og som er underlagt visse vilkår i samsvar med artikkel 14 nr. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 eller artikkel 22 i direktiv 2001/83/EF,
- c) en markedsføringstillatelse for et legemiddel for avansert terapi gitt i samsvar med artikkel 14 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007⁽¹⁾,
- d) bruk av et legemiddel på barn og ungdom i samsvar med artikkel 34 nr. 2 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1901/2006⁽²⁾,
- e) en henvisning av en sak som er iverksatt i samsvar med artikkel 31 eller 107i i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Artikkel 2

Denne forordning trer i kraft den 20. dag etter at den er kunngjort i Den europeiske unions tidende.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel, 3. februar 2014.

For Kommisjonen

José Manuel BARROSO

President

⁽¹⁾ Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007 av 13. november 2007 om legemidler for avansert terapi og om endring av direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 av 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1901/2006 av 12. desember 2006 om legemidler for barn og ungdom og om endring av forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 av 27.12.2006, s. 1).