
FIND VEJ GENNEM EMA

SÅDAN BEHANDLER EMA OG HORIZON SCANNING I AMGROS
ANSØGNINGER VEDRØRENDE MARKEDSFØRINGSTILLADELSER
FOR LÆGEMIDLER

FORORD

I Amgros har vi en meget vigtig opgave i at skabe bedre beslutningsgrundlag på sundhedsområdet. Vi overvåger markedet, så vi er på forkant med udviklingen og kan bygge bro mellem det politiske, det administrative og det kliniske miljø.

Det er en opgave, som vi i funktionen Horizon Scanning bidrager til.

Vores mål er at skabe et samlet overblik over nye lægemidler, indikationer og dispenseringsformer to til tre år, før et lægemiddel får markedsføringstilladelse i Danmark samt gøre det nemmere at forudsige terapeutiske forandringer og omkostninger.

Vores primære informationskilde er det europæiske lægemiddelagentur, European Medicines Agency – ofte blot omtalt som EMA.

Vi registrerer og følger ansøgninger sendt fra medicinalfirmaer til EMA. Både ansøgninger om markedsføringstilladelse af nye lægemidler samt ansøgninger om større ændringer til eksisterende markedsføringstilladelser i form af indikationsudvidelser og extensions. Extensions omfatter nye styrker samt nye dispenseringsformer og administrationsveje.

Informationer om de enkelte ansøgninger samler vi for hver type af ansøgning i orienteringer, oversigter og lister.

Som en service for vores interessenter har vi udarbejdet en letlæselig introduktion til de regulatoriske procedurer i EMA. Det er de procedurer, som vi i Horizon Scanning følger.

Man kan vælge at læse introduktionen i sin helhed eller blot benytte den som opslagsværk. Vi håber, at denne publikation vil gøre det lettere at uddrage netop det, I hver især måtte have behov for at få mere viden om.

Udarbejdet af Amgros, Horizon Scanning, 1. udgave, februar 2018.

INDHOLD

Begreber og forkortelser	4
Lægemidlets stadier på vejen gennem EMA	5
Når EMA vurderer et nyt lægemiddel	5
Når EMA vurderer ændringer til en eksisterende markedsføringstilladelse	6
Så lang tid tager det for EMA at behandle ansøgninger	6

Sådan følger Horizon Scanning lægemidlers vej gennem EMA	8
Når Horizon Scanning kategoriserer ansøgninger til EMA	8
Horizon Scanning bruger samme standarder som EMA	9

Sådan forløber evalueringen hos EMA	10
Ansøgning om markedsføringstilladelse af nyt lægemiddel	10
Normal procedure	10
Accelereret procedure	11
Ansøgning om indikationsudvidelse	12
Ansøgning om extension	13

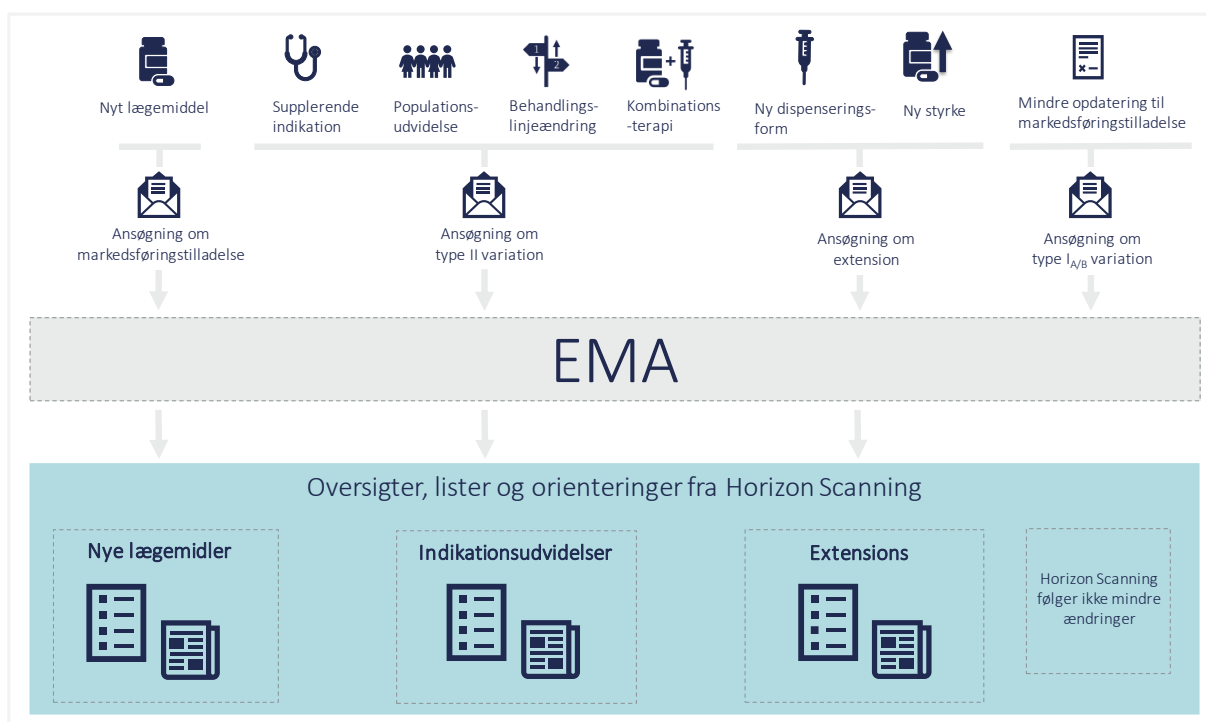
BEGREBER OG FORKORTELSER

CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use Komite i EMA ansvarlig for videnskabelig vurdering af ansøgninger om markedsføringstilladelse af et lægemiddel eller ændringer dertil.
Clock stop	Tidsperiode, hvor vurdering af en ansøgning i EMA officielt er stoppet, mens ansøger forbereder svar på spørgsmål fra CHMP. Uret starter igen, når ansøger har indsendt svar.
EMA	The European Medicines Agency Det europæiske lægemiddelagentur.
Extension	Ændring eller udvidelse af markedsføringstilladelse i form af ændringer i aktivt stof, styrke, dispenseringsform og/eller administrationsvej.
D150 Assessment Report	Rapport udarbejdet af CHMP ved dag 150 i proceduren for evaluering af ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel.
LoOI	List of Outstanding Issues - en række udestående spørgsmål fra CHMP til ansøger i forbindelse med 2. clock stop og eventuelt flere clock stops i proceduren for evaluering af ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel.
LoQ	List of Questions En række spørgsmål sendt fra CHMP til ansøger i forbindelse med 1. clock stop i proceduren for evaluering af ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel.
Opinion	Udtalelse fra CHMP, som kan være positiv eller negativ i forhold til, hvorvidt et nyt lægemiddel, en indikationsudvidelse eller extension bør godkendes.
Orphan drug	Lægemiddel til en livstruende eller kronisk invaliderende sygdom. Det kan også være et lægemiddel, hvor det er usandsynligt, at virkningen kan tjene omkostningerne til forskning og udvikling ind. Sygdommen skal være sjælden (mindre end fem tilfælde pr 10.000 indbyggere i EU). Der findes ikke en eksisterende behandling for den pågældende sygdom. Hvis der gør, skal lægemidlet have væsentlig yderligere gavn for dem, som påvirkes af sygdommen.
RSI	Request for Supplementary Information En række spørgsmål sendt fra CHMP til ansøger i forbindelse med clock stops i proceduren for evaluering af ansøgning om indikationsudvidelse.
Variation	Ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse.

LÆGEMIDLETS STADIER PÅ VEJEN GENNEM EMA

Et lægemiddel gennemgår populært sagt en livscyklus, som i store træk involverer forskning og udvikling, ansøgning om markedsføringstilladelse og efterfølgende ændringer til denne tilladelse. I sidste ende kan lægemidlet blive afregistreret.

Figur 1 illustrerer fire forskellige situationer, hvor EMA vurderer om et nyt lægemiddel skal have markedsføringstilladelse, eller om en eksisterende tilladelse skal ændres.



Figur 1 Hændelser i et lægemiddels livscyklus i relation til EMA og Horizon Scanning

Når EMA vurderer et nyt lægemiddel

En markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel kan opnås i hele EU. Det sker ved at sende en ansøgning til det europæiske lægemiddelagentur, the European Medicines Agency (EMA), via den centrale procedure¹ for godkendelse af lægemidler. EMA koordinerer den videnskabelige evaluering af ansøgninger om centrale markedsføringstilladelser. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) står for den videnskabelige evaluering. CHMP mødes én gang om måneden. EU-kommissionen udsteder den endelige markedsføringstilladelse efter faglig udtalelse fra CHMP.

¹ Lægemidler kan også godkendes via en decentral procedure, hvor markedsføringstilladelsen udstedes af en national myndighed.

EMA skal vurdere alle humane lægemidler, som stammer fra bioteknologiske og andre højteknologiske processer. Det samme gælder al avanceret terapi og lægemidler til behandling af HIV/AIDS, cancer, diabetes, neurodegenerative sygdomme, autoimmune sygdomme og andre immundefekter såvel som virale sygdomme og orphan drugs rettet mod sjældne sygdomme.

For lægemidler, som ikke falder under de ovennævnte kategorier, kan virksomheder ansøge EMA om markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel. Det gælder, hvis lægemidlet indeholder et nyt aktivt stof og udgør en signifikant terapeutisk, videnskabelig eller teknisk innovation eller på anden måde har interesse for patienter i hele EU. Endelig kan generika af centralt autoriserede lægemidler og ansøgninger om visse lægemidler til pædiatrisk brug gå gennem den centrale procedureⁱ.

Når EMA vurderer ændringer til en eksisterende markedsføringstilladelse

EMA og EU-kommissionen skal godkende eller registrere ændringer til en eksisterende markedsføringstilladelse.

Ændringerne kan inddeles i fire overordnede kategorier:

- Type IA variationer
- Type IB variationer
- Type II variationer
- Extensions

Type IA variationer er mindre ændringer til markedsføringstilladelsen. Ændringerne har kun en minimal eller slet ingen indvirkning på kvaliteten, sikkerheden eller effekten af det pågældende lægemiddel. En type IA variation kræver ikke forudgående godkendelse fra EMA og EU-kommissionen - ansøger meddeler blot EMA, at der er sket ændringer.

Type IB variationer er mindre ændringer, som hverken er en variation af type IA eller type II eller en extension.

Type II variationer er større ændringer til markedsføringstilladelsen. Denne type ændringer har en signifikant indvirkning på kvaliteten, sikkerheden eller effekten af det pågældende lægemiddel. Eksempler på ændringer, som hører under type II variationer, er en supplerende indikation eller ændringer til en allerede godkendt indikation.

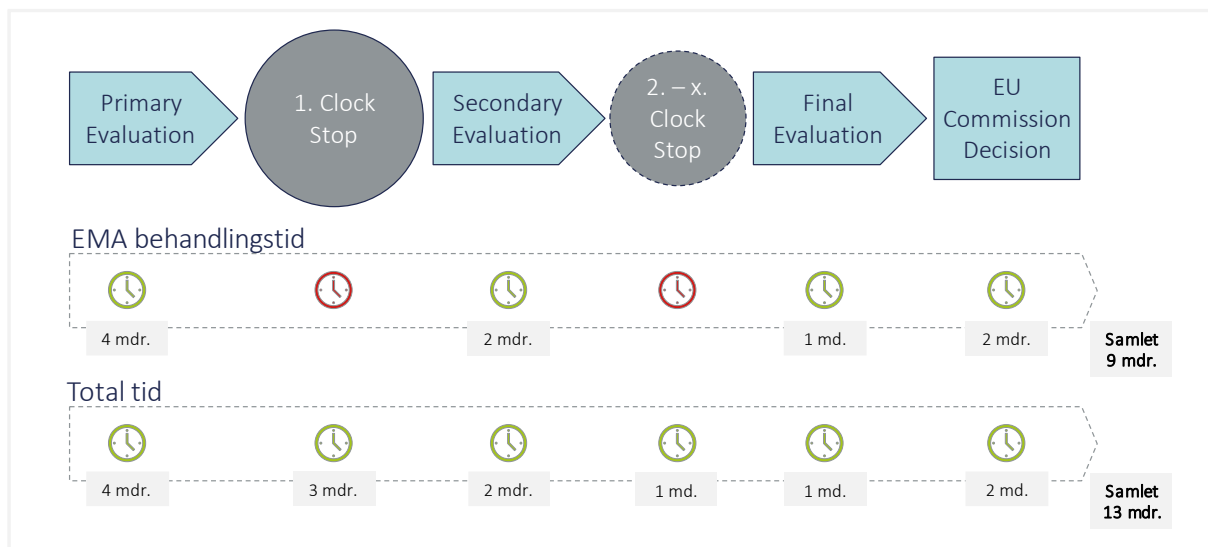
Extensions udgør visse ændringer til markedsføringstilladelsen. Extensions ændrer fundamentalt vilkårene for den oprindelige tilladelse. Eksempler på ændringer, som kræver en ansøgning om extension, er ændringer til det aktive lægemiddelstof, styrke, dispenseringsform og administrationsvejⁱⁱ.

Fælles for variationer af type IB og II samt extensions er, at de forud for implementering kræver godkendelse fra EMA og EU-kommissionen.

Så lang tid tager det for EMA at behandle ansøgninger

EMA har sat tid på, hvor lang tid det tager at behandle de forskellige typer af ansøgninger. Garantien gælder kun for de perioder i forløbet, hvor EMA aktivt evaluerer ansøgningen. Den aktive evalueringstid er afbrudt af mindst ét clock stop, hvor ansøger forbereder svar til spørgsmål stillet af CHMP. Under clock stop tæller uret hos EMA

ikke. Uret starter først igen, når CHMP genoptager behandling af ansøgningen på baggrund af nye input fra ansøger.



Figur 2 Eksempel på, hvor lang tid EMA og EU-kommissionen bruger på at behandle en ansøgning

Det er forskelligt, hvor lang tid det tager for en ansøgning at nå igennem proceduren for evaluering hos EMA. Antallet og varigheden af clock stops kan variere meget. Det er derfor svært at vurdere, hvor lang tid de forskellige stadier tager og, hvornår EMA vil kunne komme med den endelige udtalelse. Figur 2 illustrerer et eksempel på forskellen mellem den aktive behandlingstid i EMA og den totale behandlingstid. Den totale behandlingstid inkluderer behandlingen i EMA og EU-kommissionen.

SÅDAN FØLGER HORIZON SCANNING LÆGEMIDLERS VEJ GENNEM EMA

Horizon Scanning i Amgros registrerer og følger ansøgninger sendt til EMA om markedsføringstilladelse for nye lægemidler samt større ændringer til en eksisterende markedsføringstilladelse (Type II variationer og extensions). Vi opsamler primært informationerne fra de månedlige møder i CHMP.

Informationer om de enkelte ansøgninger samler vi i orienteringer samt oversigter og lister for hver ansøgningstype som illustreret i figur 1. Oversigterne viser, hvornår vi forventer, at ansøgningerne når udvalgte stadier i procedurerne for evaluering. Det har vi beskrevet nærmere nedenfor.

Når Horizon Scanning kategoriserer ansøgninger til EMA

For nye lægemidler skelner vi mellem ansøgninger evalueret via den normale og den accelererede procedure.

For type II variationer, som vi samlet betegner indikationsudvidelser, skelner vi mellem ansøgninger om:

- Supplerende indikation: Ansøger søger om tilladelse til en ny indikation for lægemidlet.
- Behandlingslinjeændring: Ansøger ønsker at ændre placering i behandlingsregimet for lægemidlet.
- Kombinationsterapi: Ansøger søger om, at lægemidlet kan anvendes i kombination med et andet lægemiddel til en godkendt indikation.
- Populationsudvidelse: Ansøger ønsker at få tilføjet en ny patientgruppe, eksempelvis børn, til en godkendt indikation.

Ansøgninger om type II variationer kan omfatte flere af de ovenstående underkategorier. Endelig kan en type II variation vedrøre et lægemiddels sikkerhed i form af restriktioner til markedsføringstilladelsen. Denne form for ændringer registrerer Horizon Scanning ikke.

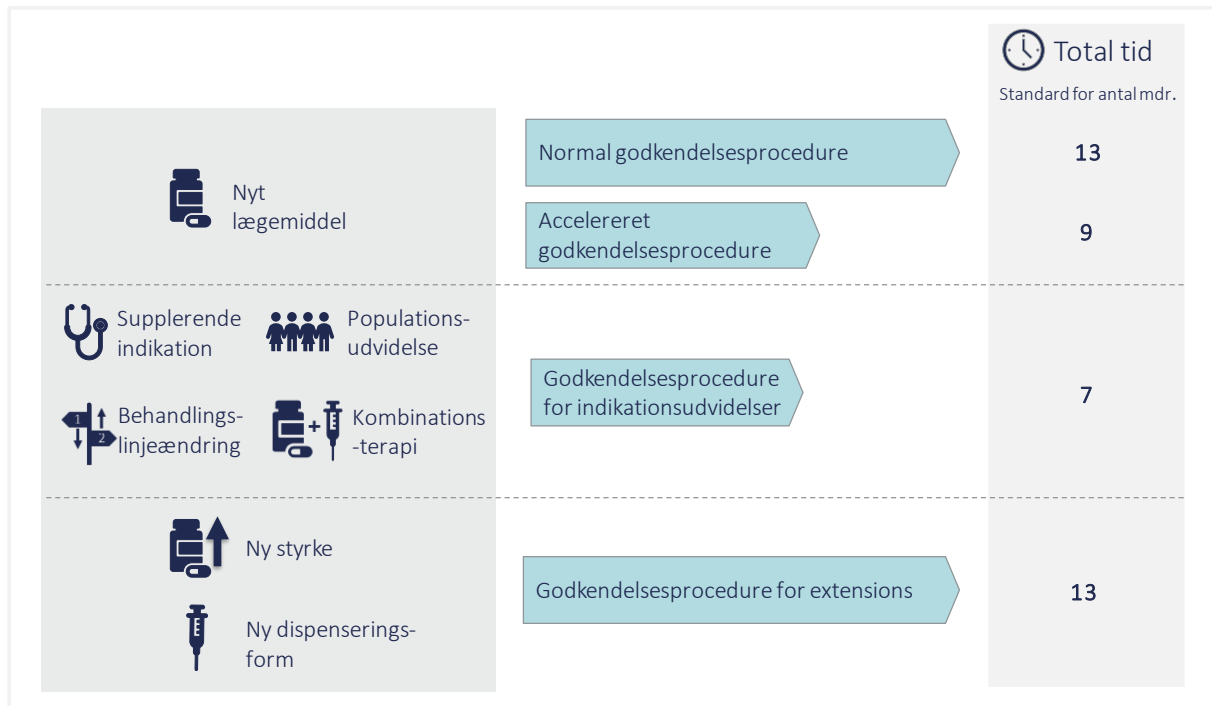
For extensions skelner vi mellem ansøgninger om:

- En ny styrke for en godkendt dispenseringsform
- En ny dispenseringsform
- En ny administrationsvej

Ansøgninger om extensions kan ligeledes omfatte flere af ovenstående underkategorier eller type II variationer.

Horizon Scanning bruger samme standarder som EMA

I Horizon Scanning benytter vi også standarder. Vi arbejder med standarder for at kunne svare på spørgsmål om, hvornår et lægemiddel kan forventes godkendt. Som det fremgår af figur 3, varierer tidsforløbet for de forskellige typer af ansøgninger. Standarderne er behæftet med en vis usikkerhed på grund af variationerne i det samlede tidsforløb, som vi har beskrevet i afsnittet oven for.

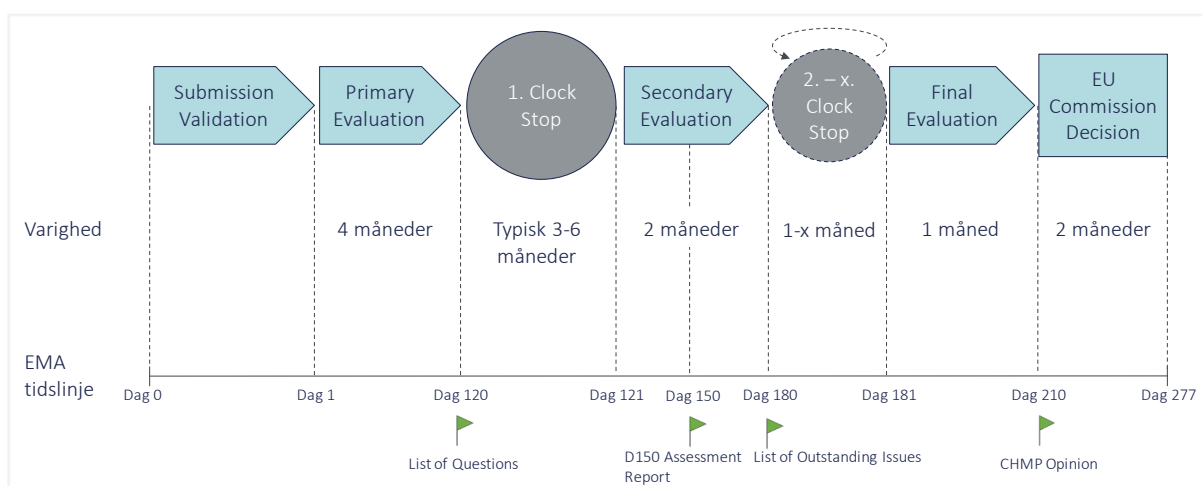


Figur 3 Standarder for samlet tidsforløb for godkendelse anvendt i Amgros, Horizon Scanning

SÅDAN FORLØBER EVALUERINGEN HOS EMA

Ansøgning om markedsføringstilladelse af nyt lægemiddel

Normal procedure



Figur 4 Normal procedure i EMA og EU-kommissionen for evaluering af nye lægemidler

Dag 0-120

Den normale procedure for evaluering af markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel starter, når ansøgningen er valideret af EMA. Proceduren starter ved dag 1 på EMA-tidslinjen, som illustreret i figur 4. Dag 1 er startdato for det månedlige CHMP-møde den pågældende måned. I de efterfølgende fire måneder foretager udvalgte rapportører fra CHMP den indledende evaluering af ansøgningen. Den indledende evaluering munder ud i en række spørgsmål, List of Questions (LoQ), til ansøgeren. CHMP bliver enige om spørgsmålene på et månedligt møde ved dag 120. Herefter starter 1. clock stop, hvor ansøger har tid til at forberede svar til CHMP.

Dag 121-180

Når ansøger er klar med svar, tager CHMP igen ansøgningen med på et af de månedlige møder, og uret hos EMA starter ved dag 121. I løbet af den sekundære evaluering af ansøgningen omkring dag 150 udarbejder de udvalgte CHMP-rapportører en rapport, D150 Assessment Report. Ansøger modtager rapporten som orientering om forløbet. Hvis det er nødvendigt, udfærdiger rapportørerne ved dag 180 en liste med udestående spørgsmål, List of Outstanding Issues (LoOI) og/eller inviterer ansøgeren til at forklare sig mundtligt på et af de månedlige CHMP-møder. Herefter starter 2. clock stop, hvor ansøger på samme måde har tid til at forberede svar til CHMP.

Dag 181-277

Når ansøger returnerer fra 2. clock stop, starter uret hos EMA igen ved dag 181. Hvis CHMP anser det for at være nødvendigt, kan der komme endnu en eller flere runder med LoOI og/eller mundtlig forklaring inklusive clock

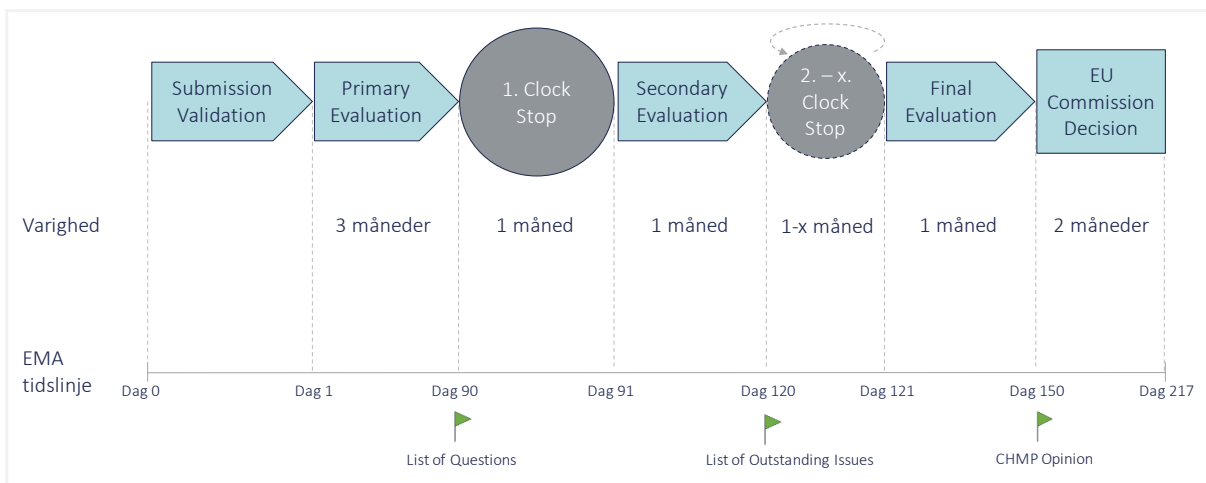
stops. Herefter evaluerer CHMP ansøgningen endeligt. Senest ved dag 210 har CHMP vedtaget en opdateret rapport. I samme omgang kommer CHMP med en anbefaling i form af en videnskabelig udtalelse, en såkaldt Opinion. Heraf fremgår det, hvorvidt det nye lægemiddel bør godkendes. Opinion kan være positiv eller negativ. EU-kommissionen behandler herefter ansøgningen og beslutter endeligt, om ansøger skal have markedsføringstilladelse. Det sker senest efter 67 dage, det vil sige senest ved dag 277.

Vi estimerer, hvornår ansøgningen når udvalgte stadier

Horizon Scanning publicerer oversigter og lister, som angiver, hvornår en ansøgning kan forventes at nå udvalgte stadier hos EMA. Det drejer sig om dag 120 og dag 150 i den normale procedure for nye lægemidler. Derudover vurderer vi, hvornår CHMP vil komme med sin Opinion, og hvornår EU-kommissionen endeligt vil godkende ansøgningen.

Accelereret procedure

CHMP kan behandle en ansøgning hurtigere, hvis et nyt lægemiddel har stor interesse for folkesundheden. Det drejer sig særligt om terapeutiske innovationer. Disse forløb kalder EMA for accelererede procedurer. I disse tilfælde beslutter CHMP på ansøgers opfordring, om en ansøgning er berettiget til et accelereret forløb. Den accelererede procedure varer typisk 150 dage, som illustreret i figur 5.



Figur 5 Accelereret procedure i EMA for evaluering af nye lægemidler

Dag 0-90

Den accelererede procedure starter ved dag 1 med en indledende vurdering, efter at ansøgningen er valideret. Det varer typisk tre måneder. Ved dag 90 vedtager de udvalgte rapportører fra CHMP en række spørgsmål, List of Questions (LoQ). Det sker på et af de månedlige CHMP-møder. Ansøger modtager LoQ, hvorefter EMA stopper uret ved 1. clock stop.

Dag 91-120

Når ansøger returnerer fra 1. clock stop med svar på de stillede spørgsmål, tager CHMP igen ansøgningen med på et af de månedlige møder, og uret starter igen ved dag 91. Den sekundære vurdering af ansøgningen kan give anledning til en række uafklarede spørgsmål, List of Outstanding Issues (LoOI), ved dag 120. Det kan resultere i et eller om nødvendigt flere clock stops.

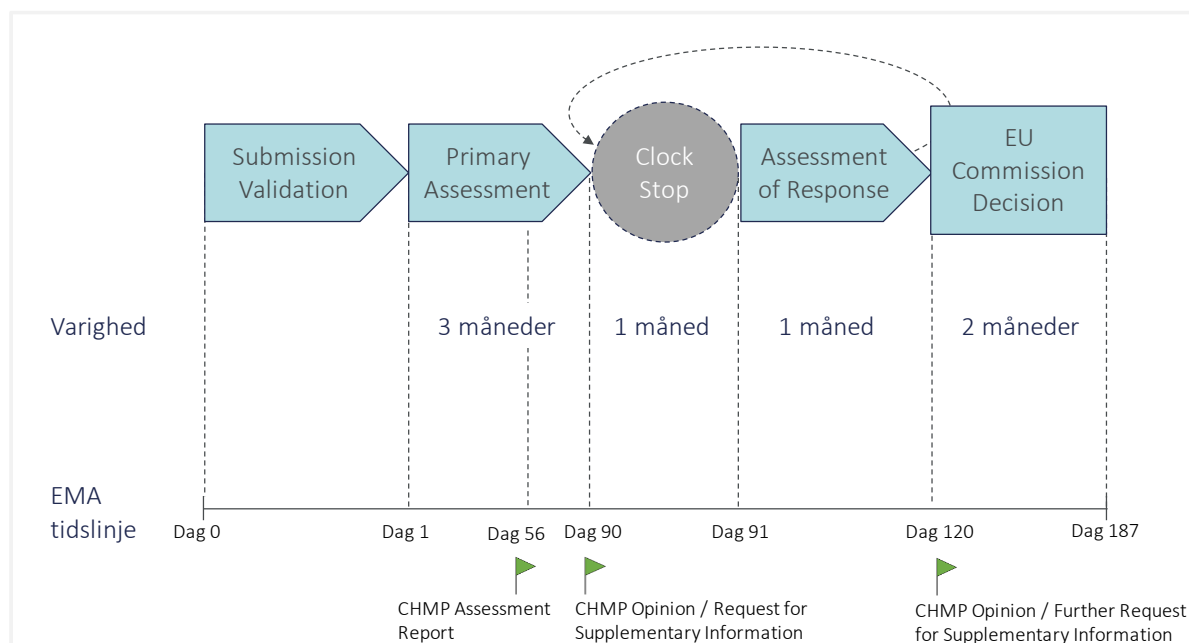
Dag 121-217

Den endelig vurdering af ansøgningen starter ved dag 121 og resulterer senest dag 150 i, at CHMP vedtager en opdateret rapport. I samme omgang kommer CHMP med en videnskabelig udtalelse, en såkaldt Opinion. Den viser, om det nye lægemiddel bør godkendes. Opinion kan være positiv eller negativ. Herefter behandler EU-kommissionen ansøgningen og beslutter endeligt, om ansøger skal have markedsføringstilladelse. Det sker senest efter 67 dage, det vil sige senest ved dag 217.

Vi estimerer, hvornår ansøgningen når udvalgte stadier

Horizon Scanning publicerer oversigter og lister, som angiver, hvornår en ansøgning kan forventes at nå udvalgte stadier. Det vil være dag 90 og dag 120 i den accelererede procedure for evaluering af nye lægemidler. Vi vurderer desuden, hvornår CHMP vil komme med sin Opinion, og hvornår EU-kommissionen endeligt vil godkende ansøgningen.

Ansøgning om indikationsudvidelse



Figur 6 Procedure i EMA og EU-kommissionen for evaluering af indikationsudvidelser til allerede godkendte lægemidler

Dag 0-90

Den indledende vurdering af en ansøgning om indikationsudvidelse for et allerede godkendt lægemiddel starter ved dag 1 efter, at CHMP har valideret ansøgningen. Den indledende proces varer typisk tre måneder, som illustreret i figur 6. I løbet af den indledende evaluering udarbejder CHMP ved dag 56 en rapport, CHMP Assessment Report. Hvis CHMP ikke har spørgsmål til rapporten, kan komiteen på et af dens månedlige møder ved dag 90 vedtage den endelige rapport. I samme omgang kommer CHMP med en videnskabelig udtalelse, en såkaldt Opinion. Her anbefaler CHMP, om indikationsudvidelsen bør godkendes. Hvis rapportørerne derimod har identificeret en række uafklarede spørgsmål til ansøgningen, anmoder de ansøgeren om supplerende information, Request for Supplementary Information (RSI). Herefter stopper EMA uret ved clock stop, og ansøgeren har typisk en måned til at vende tilbage.

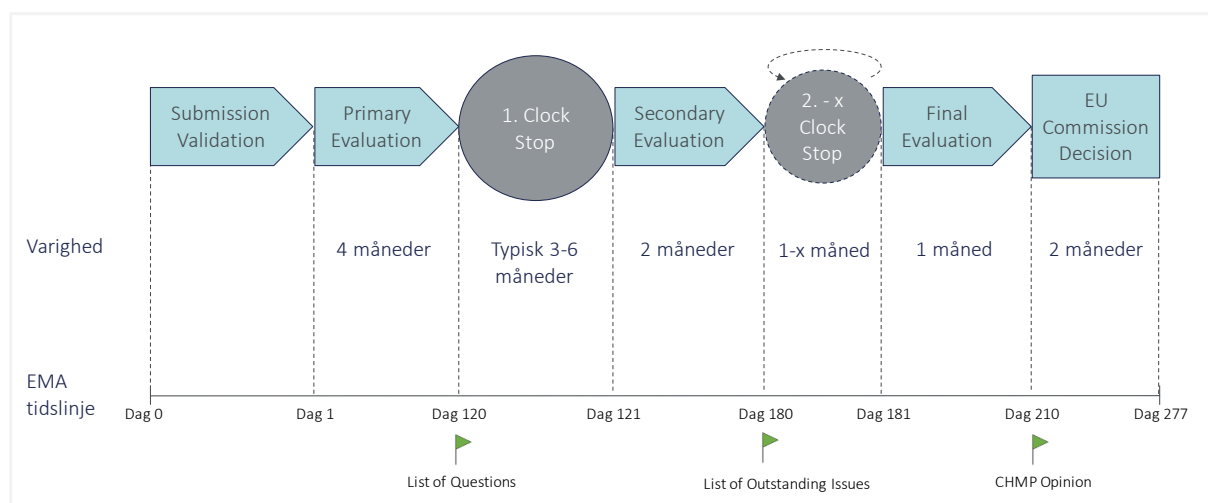
Dag 91-187

Ved dag 91 begynder CHMP at vurdere ansøgers svar. Det kan give anledning til endnu en runde af RSI og dertilhørende clock stop. Men det kan også betyde, at CHMP vedtager en endelig rapport og kommer med en Opinion. Det sker senest ved dag 120. Opinion kan være positiv eller negativ. Herefter behandler EU-kommissionen ansøgningen og beslutter endeligt, om den vil godkende indikationsudvidelsen. Det sker senest efter 67 dage, det vil sige senest ved dag 187.

Vi estimerer, hvornår ansøgningen når udvalgte stadier

Horizon Scanning publicerer i oversigter og lister, hvornår en ansøgning kan forventes at nå udvalgte stadier. Det vil være dag 56 i proceduren for evaluering af indikationsudvidelser. Derudover vurderer Horizon Scanning, hvornår CHMP vil komme med sin Opinion, og hvornår EU-kommissionen endeligt vil godkende ansøgningen.

Ansøgning om extension



Figur 7 Procedure i EMA og EU-kommissionen for evaluering af extensions til allerede godkendte lægemidler

Dag 0-120

Proceduren for evaluering af ansøgning om extensions til et eksisterende lægemiddel begynder, når EMA har valideret ansøgningen. Proceduren begynder ved dag 1 på EMA-tidslinjen, som illustreret i figur 7. Det svarer til den dag, hvor CHMP holder sit månedlige møde. I de efterfølgende fire måneder foretager udvalgte rapportører fra CHMP den indledende evaluering af ansøgningen. Evalueringen munder ud i en række spørgsmål, List of Questions (LoQ), til ansøgeren. CHMP vedtager spørgsmålene på et af de månedlige møder ved dag 120. Herefter begynder 1. clock stop, hvor ansøger har tid til at forberede svar til CHMP.

Dag 121-180


Når ansøger returnerer fra 1. clock stop med svar, behandler CHMP igen ansøgningen på et af de månedlige møder. EMA starter uret igen ved dag 121. I løbet af den sekundære evaluering af ansøgningen omkring dag 150 udarbejder de udvalgte CHMP-rapportører en rapport, D150 Assessment Report. Ansøger modtager rapporten som orientering om forløbet. Hvis det er nødvendigt, udfærdiger rapportørerne ved dag 180 en liste med udestående spørgsmål, List of Outstanding Issues (LoOI) og/eller inviterer ansøger til mundtligt at forklare sig på et af de månedlige CHMP-møder. Herefter begynder 2. clock stop, hvor ansøger på samme måde har tid til at forberede svar til CHMP.

Dag 181-277

Når ansøger returnerer fra 2. clock stop, starter EMA igen uret EMA ved dag 181. Hvis CHMP synes, det er nødvendigt, kan endnu en eller flere runder med LoOI og/eller mundtlig forklaring inklusive clock stops indgå i proceduren. Herefter evaluerer CHMP ansøgningen endeligt. Senest ved dag 210 har CHMP vedtaget en opdateret rapport. I samme omgang kommer CHMP med en anbefaling i form af en videnskabelig udtalelse, en såkaldt Opinion. Heraf fremgår det, hvorvidt den ansøgte extension bør godkendes. Opinion kan være positiv eller negativ. Herefter behandler EU-kommissionen ansøgningen og beslutter endeligt, om ansøgeren skal have markedsføringstilladelse senest efter 67 dage, det vil sige senest ved dag 277.

Vi estimerer, hvornår ansøgningen når udvalgte stadier

Horizon Scanning publicerer i oversigter og lister, hvornår en ansøgning kan forventes at nå udvalgte stadier. Det vil være dag 120 og dag 150 i proceduren for evaluering af extensions. Derudover vurderer vi, hvornår CHMP vil give sin Opinion, og hvornår EU-kommissionen endeligt vil godkende ansøgningen.



AMGROS 2018
Design: BGRAPHIC

Referencer

ⁱ European Medicines Agency (18. maj 2015). Applying for EU marketing authorization. For medicinal products for human use. Lokaliseret d. 1. november 2017 på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104233.pdf

ⁱⁱ European Commission (24. november 2008). Commission Regulation (EC) No 1234/2008. Lokaliseret d. 1. november 2017 på: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234_cons_2012-11-02/reg_2008_1234_cons_2012-11-02_en.pdf